

(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-52
	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 300~600 mg/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 2,000 mg を上限とする。
	備考	(特記事項等) <input checked="" 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 17～33 人 <推定方法> 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。 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 14 歳以下の割合は，各々 2.6%，6.4% 及び 5.7% であった。 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 14 歳以下の薬物投与患者を推計すると，タクロリムス水和物は 83 名，MTX は 95 名，MMF は 24 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 33，17 及び 31 名と算出された。よって，全国の MMF 投与患者数は 17～33 名と推計した。 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 { <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 { <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 }</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>成人と同様に小児についても、GVHD は造血幹細胞移植後の小児患者の生命予後を左右する重要な問題であり、成人に比べ報告数は少ないものの、欧米及び本邦でも小児での成績が報告されている。また、本邦では学会による使用実態調査も行われていること、本邦における使用件数が増していることなどを踏まえ、MMF の有効性・安全性について医学薬学上公知と判断される場合には、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、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の有用性が示されていることから、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、該当国の承認内容を記載する。)</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>								
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">米国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> </table>			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（企業名）		効能・効果
	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		
<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。）</p>	<p>■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 □加国 □豪州</p> <p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p>			
		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		
	英国	ガイドライ	（要望書と同じ）	

		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	(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

国内外の臨床試験の公表文献を、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：2019年1月31日）。

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

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：27件

要望書で選定された報告に追加すべき文献はなかった。

<海外における臨床試験等>

追加なし

<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：2019年1月31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：44件

この内、要望書で選定された報告に追加すべきと考える小児の GVHD におけるミコフェノール酸（MPA）の薬物動態に関する以下の公表文献1報を以下に示す。

1) Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenomics of immunosuppressants in allogeneic hematopoietic cell transplantation: Part II.¹⁾

報告年：2016

小児の GVHD における MPA 濃度に関する記載

2.1.3.2 小児：小児を対象に移植後の免疫抑制のための MPA の薬物動態を調査した研究が4報報告されている。薬物動態データから、低年齢の小児では、成人と同様の AUC を得るには、より高用量、高頻度の MMF が必要であることが示された。

(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>

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²⁾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。

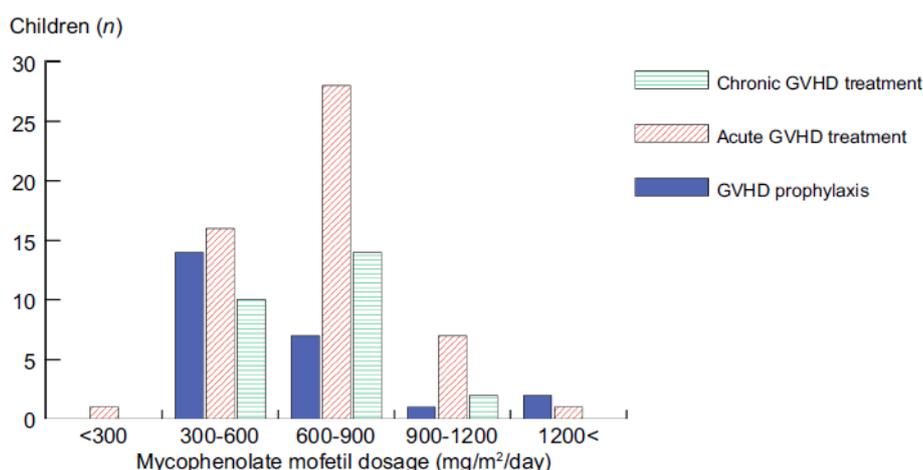
(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

小児に対する国内多施設後方視的研究は、要望書 [参考文献 13]にも引用されているが、重要を考えられる点を追記して以下に示す。

1) Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. 要望書 [参考文献 13]

報告年：2019

同種造血幹細胞移植を受けた日本人小児を対象とした全国的後方視的研究により、GVHD の予防と治療に対する MMF の安全性と有効性を調査した。1995～2011 年の間に血液悪性腫瘍 (84 例)、非悪性腫瘍 (52 例) 及び固形腫瘍 (5 例) に対する同種造血幹細胞移植を受けた 141 例に MMF が経口投与された (年齢の中央値 8 歳、範囲 0～15 歳、男児 89 例、女児 52 例)。ドナーは主に非血縁者及び不適合血縁者であった。身長と体重の記録があった 103 例の MMF の初期の 1 日投与量の分布を下図に示した。中央値は 532 mg/m² (範囲：190～1600 mg/m²) であり、GVHD 予防群で 539 mg/m²、急性 GVHD 治療群で 707 mg/m²、慢性 GVHD 治療群で 681 mg/m² であった。1 日 2 回投与が 114 例、1 日 3 回投与が 26 例、1 日 1 回投与が 1 例であった。



GVHD 予防群 35 例では、29%及び 8.6%の患者がそれぞれ Grade II～IV 及び III～IV の GVHD を発症した。評価可能であった 32 例の内、16%の患者が慢性 GVHD (限局型 4 例、全身型 1 例) を発症した。急性 GVHD 治療群 62 例では、61%の患者で Grade が低下した。慢性 GVHD 治療群 44 例では、36%の患者で症状が改善した。61%の患者は併用した免疫抑制薬を減量又は中止し

た。主な有害事象は、好中球減少症（4.3%）、感染症（3.5%）、血小板減少症（2.1%）、骨髄抑制（2.1%）及び下痢（1.4%）であった。Grade 3以上の副作用は14例（10%）に認められ、その内訳を下表に示した。Grade 3以上の有害事象の発現により、2例がMMFの投与量を減量した。感染症により2例が死亡した。以上から、小児に対してMMFの忍容性は良好で、急性及び慢性のGVHDの予防及び治療の有効な選択肢となり得ると考えられた。

Adverse events	GVHD prophylaxis		Acute GVHD treatment		Chronic GVHD treatment		Total	
NCI CTCAE v4.0 grade ≥ 3	n=35		n=62		n=44		N=141	
Neutropenia	1	3%	3	5%	2	5%	6	4.3%
Infection	3	9%	2	3%	0	0%	5	3.5%
Thrombocytopenia	1	3%	1	2%	1	2%	3	2.1%
Myelosuppression	1	3%	1	2%	1	2%	3	2.1%
Diarrhea	1	3%	1	2%	0	0%	2	1.4%
Renal dysfunction	0	0%	0	0%	1	2%	1	0.7%

（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、小児に対するMMFの使用頻度は成人と同様に年々増加しており、小児に対する国内多施設後方視的研究（要望書 [参考文献 13]）においても、小児に対する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の小児での本効能・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300～600 mg/m²を1日2回食後に経口投与する（1日投与量としては600～1200 mg/m²）。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000 mgを上限とする。」とされている。

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2,000 mg、投与方法を1日2回食後の経口投与とすることは、本邦での全国調査（要望書 [参考文献 13]）、国内外の臨床試験、海外ガイドラインやMMFの既承認の他の適応の用法・用量を考慮すると妥当と考えられる。

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)に示されていた小児を対象とした臨床試験での MMF の 1 日投与量は 15~40 mg/kg や 900 mg/m²であった。また、欧米のガイドラインでは GVHD 予防に用いる MMF の 1 日投与量は 30 mg/kg と記載されている。例として標準的体型の 6 歳児（体重 20 kg, 身長 114 cm, 体表面積 0.8 m²）で考察すると、欧米のガイドラインの 1 日投与量 30 mg/kg は 600 mg/body, 体表面積当たりでは 750 mg/m²に相当する。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（600~1200 mg/m²）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)1)に示された本邦での全国調査（要望書 [参考文献 13]）によると、初期の 1 日投与量は 190~1600 mg/m²と幅があり、予防群では 300~600 mg/m², 治療群では 600~900 mg/m²での投与が多かった。300 mg/m²未満での投与例は非常に少なかった。したがって、治療に関しては、要望の用量の範囲に含まれるが、予防で使用された用量が含まれない。したがって、用量範囲の下限を 1 日投与量として 300 mg/m²とすること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小児の 1 日投与量から検討する。MMF は、小児に対して腎移植とループス腎炎が承認されており、要望の用法・用量は、小児腎移植と同一の用法・用量（1 日投与量：600~1200 mg/m²）であるが、小児ループス腎炎の 1 日投与量は 300~1200 mg/m²であり、小児における承認用量幅の下限（300 mg/m²）は要望の 1 日投与量の下限（600 mg/m²）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小児の適応用量を踏まえ、国内の 1 日投与量は 300~1200 mg/m²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 150~600 mg/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 2,000 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ため、成人と同様に小児においても MTX に代り、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) 小児の GVHD の患者数が少なく、治験の実施は困難であること、また国内での小児への投与経験が報告されており、日本人小児における MMF の有効性・安全性が示されている（要望書 [参考文献 7, 13]）と考えられることから、新た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) McCune JS, Bemer MJ, Long-Boyle J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenomics of immunosuppressants in allogeneic hematopoietic cell transplantation: Part II. Clin Pharmacokinet. 2016;55:551-93.
- 2) 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.