

(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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本小児リウマチ学会、日本リウマチ学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 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	日本小児リウマチ学会・日本リウマチ学会 (選定理由) 治療抵抗性のあるリウマチ性疾患を共通に扱っているため
	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 <input checked="" type="checkbox"/> 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。)	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 ①全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症〈旧 Wegener 肉芽腫症〉、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〈旧 Churg-Strauss 症候群〉、高安動脈炎）、②全身性エリテマトーデス（SLE）、③多発性筋炎、皮膚筋炎、④強皮症、⑤混合性結合組織病、および難治性リウマチ性疾患
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	<u>小児</u> 通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 150～600mg/m ² 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。

	備 考	<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。)
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>① 全身性血管炎 成人：約 1 万人 小児：約 50 人 <推定方法> 成人：難病情報センターHP： http://www.nanbyou.or.jp/entry/86 に「全国の年間発生数は約 1,400 人、平成 28 年度医療受給者証保持者数は 9,120 人」と記載の情報から推定した。 小児：小児の全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎）は極めて稀であり、最多である高安動脈炎が小児人口 10 万人対 0.18 人（小児慢性特定疾病情報センターHP： https://www.shouman.jp/disease/details/06_02_007/）と報告されているがその他血管炎の有病率は明らかではない。日本の 15 歳未満の人口は 1546 万 3 千人（総務省統計局 HP： https://www.stat.go.jp/data/jinsui/new.html）。以上から上記人数と推計した。</p> <p>② SLE 成人：約 6 万人 小児：約 600 人 <推定方法> 成人：難病情報センターHP： http://www.nanbyou.or.jp/entry/53 に「日本全国に約 6～10 万人程」「2013 年に SLE として難病の申請をしている方は、61,528 人」と記載されている。 小児：小児慢性特定疾病情報センターHP： https://www.shouman.jp/disease/details/06_01_002/ に「有病率は小児人口 10 万人当たり 3.9～4.7 人」と記載されている。以上から上記人数を推計した。</p> <p>③ 多発性筋炎・皮膚筋炎 成人：約 1 万 5 千人 小児：250 人 <推定方法> 成人：難病情報センターHP：www.nanbyou.or.jp/entry/4079 に「2009 年度、推定 17,000 名」「毎年 1,000 から 2,000 人の新規発症」と記載されている。 小児：小児慢性特定疾病情報センターHP： https://www.shouman.jp/disease/details/06_01_002/ に「有病率は小児人口 10 万人当たり 1.74 人」と記載されている。以上から上記人数を推計した。</p> <p>④ 強皮症 成人：約 2 万人 小児：約 40 人 <推定方法> 成人：難病情報センターHP：_</p>	

	<p>http://www.nanbyou.or.jp/entry/4026 に記載されている。 小児：小児慢性特定疾病情報センターHP： _ https://www.shouman.jp/disease/details/06_04_013/に「小児リウマチ性疾患の約1%」と記載されている。以上から上記人数を推計した。</p> <p>⑤ 混合性結合組織病、および難治性リウマチ性疾患：成人：約1万人 小児：約50人 <推定方法> 成人：難病情報センターHP： _ http://www.nanbyou.or.jp/entry/105 に記載されている。 小児：小児慢性特定疾病情報センターHP： _ https://www.shouman.jp/disease/details/06_04_014/に「小児人口10万人あたり0.33人」と記載されている。以上から上記人数を推計した。 以上①～⑤の対象者数は成人11万人、小児1,000人と推察される。</p>
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	<p>(効能・効果)</p> <p>1. 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)</p> <p>2. 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、脾移植</p> <p>3. ループス腎炎*</p> <p>*ループス腎炎に対しては、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。</p> <p>(用法及び用量)</p> <p>1. 腎移植の場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。

	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。 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。</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。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。)</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 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>自己免疫疾患に属するこれらの疾患は、小児、成人の区別なく、多彩な臓器症状（皮膚、関節、心臓、腎臓、漿膜、神経、血管等）と炎症所見を呈し、早期診断、早期治療が重要である。治療が遅きに失すると死亡あるいは重篤な結果（腎不全、多臓器不全）に至ることから、区分は「ア」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 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>全身性血管炎、SLE、皮膚筋炎・多発性筋炎、強皮症、混合性結合組織病、および難治性リウマチ性疾患は、その多くが治療に抵抗して死亡率が高く、または重い障害を残すような難治性病態を特徴とする。治療の主体は副腎皮質ステロイド（以下：ステロイド）ではあるが、ステロイド抵抗性や副作用の問題もあり、現在、寛解導入を目的としてシクロホスファミドとの併用療法が公知の療法とし</p>

	て広く用いられており、本邦で 2011 年に承認された [1]。しかしながら、シクロホスファミドには発癌、血球減少、性腺機能障害等の極めて重篤な副作用の報告があることから、臨床上使用できない症例が少なからず存在する。その代替療法として、比較的副作用の少ない本剤を使用することにより、これら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ことから、区分は「ウ」とした。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可
備考	第 2 回受付時の要望番号 II-230 と同一要望の内容である。今回新たなエビデンスを追加し提出した。

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	<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 [欧米等 6 か国での承認内容] 全てなし		
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に、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。)	<input 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 [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に下線)	
	米国	ガイドライン名	該当するものなし
		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	
	欧州 (英・ 独・ 仏)	ガイドライ ン名	<p>①全身性血管炎 EULAR-EDTA ガイドライン (全身性血管炎) [2] BSR and BHPR ガイドライン (全身性血管炎) [3]</p> <p>②全身性エリテマトーデス (SLE) The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. [4]</p> <p>③多発性筋炎、皮膚筋炎 The PRINTO evidence-based proposal for glucocorticoids tapering/discontinuation in new onset juvenile dermatomyositis patients. [5]</p> <p>④強皮症 BSR and BHPR ガイドライン (強皮症) [6]</p> <p>⑤混合性結合組織病、および難治性リウマチ性疾患 ガイドラインは見当たらなかった。</p>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>①全身性血管炎 【EULAR-EDTA (全身性血管炎)】 ・臓器障害を伴わない ANCA 関連血管炎の寛解導入療法 (推奨度 1B) と寛解維持療法 (推奨度 1B) として記載あり。</p> <p>【BSR and BHPR (全身性血管炎)】 臓器障害を伴わない ANCA 関連血管炎の寛解導入療法として記載あり。</p>

			<p>②SLE 難治性の副腎皮質ステロイド薬やヒドロキシクロロキンで病勢がコントロールできない症例に対して（推奨度2A）記載あり。</p> <p>③多発性筋炎、皮膚筋炎 ミコフェノール酸モフェチル（MMF）についての記載なし</p> <p>④強皮症 病勢コントロールのための免疫抑制薬の一つとして記載あり。</p>
		<p>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</p>	<p>①全身性血管炎 MMF（up to 3g/day） ②SLE MMF 2~3g/day</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ Yates M, et al. Validation of the EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis by disease content experts. RMD Open. 2017 Jun 15;3(1):e000449. ・ Ntatsaki E, BSR and BHRP Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHRP guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford). 2014 Dec;53(12):2306-9. ・ Nihtyanova SI, et al. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis--a retrospective analysis. Rheumatology (Oxford). 2007 Mar;46(3):442-5 ・ Mendoza FA, et al. A prospective observational study of mycophenolate

			mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset.J Rheumatol. 2012 Jun;39(6):1241-7.
		備考	
加国	ガイドライン名		該当するものなし
	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	
豪州	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、以下の検索式で検索後、制限条

件 (Limits : Clinical trial) で絞込みし、以下疾患ごとに列挙した。

文献検索 (pubmed) (~2019年4月12日現在)

Mycophenolate mofetil or CellCept or MMF 13,780

+ Microscopic Polyangiitis (顕微鏡的多発血管炎) 42/ Clinical trial 3

+ Granulomatosis with Polyangiitis (多発血管炎性肉芽腫症) 91 /Clinical trial 6

+ Polyarteritis Nodosa (結節性多発動脈炎) 22 / Clinical trial 0

+ Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (好酸球性多発血管炎性肉芽腫症) 31 / Clinical trial 1

+ Takayasu arteritis(高安動脈炎)25 / Clinical trial 1

+ Systemic Lupus Erythematosus (全身性エリテマトーデス) 1030/ Clinical trial 86

+ Polymyositis OR / AND Dermatomyositis (多発性筋炎/皮膚筋炎) 81/ Clinical trial 1

+ Systemic Sclerosis (強皮症) 94/ Clinical trial 7

+ Mixed Connective Tissue Disease (混合性結合組織病) / Clinical trial 0

なお、上記検索に“Double Blind Randomized Control Trial”を加えると、全身性エリテマトーデスに11件、強皮症で3件の文献が検出され、他疾患での検出はされなかった。

検索された複数の報告のうち、欧州リウマチ学会 (EULAR)、米国リウマチ学会 (ACR)、日本リウマチ学会発行のガイドラインで引用されている文献を中心に、上記申請疾患治療薬としてのミコフェノール酸モフェチル (以下 : MMF) のヒトにおける有効性及び安全性の評価が可能である文献を引用し、以下に適応疾患ごとに分け提示した。

【① 全身性血管炎】

(a.顕微鏡的多発血管炎、b.多発血管炎性肉芽腫症〈旧Wegener肉芽腫症〉、c.好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〈旧Churg-Strauss症候群〉、d.結節性多発動脈炎、e.高安動脈炎)

≪①-a:顕微鏡的多発血管炎(以下:MPA)、-b.多発血管炎性肉芽腫症〈旧Wegener肉芽腫症〉(以下:GPA)、-c.好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〈旧Churg-Strauss症候群〉(以下:EGPA)≫の3疾患についてはANCA関連血管炎(以下:AAV)として重複した報告が多いため纏めて以下に引用する。

<海外における臨床試験等>

- Silva F, et al. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement--a prospective, open-label pilot trial. Clinical journal of the

American Society of Nephrology : CJASN. 2010;5(3):445-53 [7]

《試験デザイン》分析疫学的研究（コホート研究、症例対象研究）

《対象》MPA/軽度～中等度の腎障害合併患者/17例/中央値64歳（40-80歳）

《方法》MPA患者17例についてMMFによる加療の追跡調査を行った。

《投与量》750mgを1日2回経口投与し、2週目から1000mgを1日2回に増量、効果不十分な場合は3,000mg/日まで増量した。

《主要評価項目》6か月時点の寛解率、腎機能。

《有効性評価》17例中4例は経過中に再発や効果不十分のため続行不可能となった。13例中12例は18か月で寛解導入され腎機能も改善した。

《安全性評価》副作用は10例に認めた（消化器症状下痢・嘔気6例、血球減少3例、頭痛1例、倦怠感1例）。いずれも一過性かつ軽度であった。

《結語》MMFは軽度から中等度の腎障害合併MPAの寛解導入療法として有効で、静注シクロホスファミド（IVCY）の代替療法として有用な可能性がある。

- Han F, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. American journal of nephrology. 2011;33(2):185-92. [8]（中国）

《試験デザイン》前方視無作為比較試験

《対象》MPA/軽度～中等度の腎障害合併患者/41例/55.1±11.5歳

《方法》MMF群19例、IVCY群22例に分け6か月間の追跡調査を行った。

《投与量》1000mg/経口/1日2回

《主要評価項目》寛解率、腎機能

《有効性評価》寛解率はMMF群で78.9%、IVCY群で63.6%（ $p=0.23$ ）、観察期間中の透析導入数はMMF群では1例、IVCY群では3例だった。

《安全性評価》副反応の発生率については両群において差はなかった。以下 n, (%) で表記する。

[消化管症状] IVCY群：4（18.2）、MMF群：2（10.5）、[リンパ球減少] IVCY群：1（4.5）、MMF群：1（5.3）、[ALT上昇] IVCY群：3（13.6）、MMF群：2（10.5）、[気道感染症] IVCY群：7（31.8）、MMF群：5（26.3）、[死亡] IVCY群：2（9.1）、MMF群：1（5.3）。

《結語》MMFはMPAの寛解導入に有効でIVCYの代替療法として有用な可能性がある。

- Hiemstra TF, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. Jama. 2010;304(21):2381-8. [9]

《試験デザイン》多施設共同前方視無作為比較試験

《対象》GPA100例、MPA56例をANCA関連血管炎（以下;AAV）とした。

《方法》寛解導入後の維持療法としてアザチオプリン（AZA）群80例（内、55

例が GPA) と MMF 群 76 例 (内、45 例が GPA) について中央値 39 か月の期間で再発率を比較した。

《投与量》 MMF (2000 mg/日)、AZA (2mg/kg/日)

《主要評価項目》再発率、副作用合併率

《有効性評価》再発例は AZA 群 (80 例中 30 例) に比べ MMF 群 (76 例中 42 例) に多かった (ハザード比 1.69)。

《安全性評価》重篤な副作用の発現率について両群に差を認めなかった。寛解維持期に 2 例が死亡した。・MMF を 21 日間投与した後、真菌性敗血症で死亡。・AZA を 136 日間投与後に突然の心臓死。以下に他の副反応の結果を示す。

	AZA 群(n) n=80	MMF 群(n) n=76	HR (95% CI)
重篤な副反応	13	8	0.53(0.23-1.18)
重症感染症	8	3	0.52(0.11-2.36)
軽度副反応	28	22	0.94(0.61-1.41)
軽度感染症	17	12	0.92(0.42-2.02)
心疾患	3	3	1.17(0.27-5.04)
悪性腫瘍	3	1	0.25(0.02-2.62)
消化管症状	8	8	1.27(0.52-3.08)
薬物反応	6	2	2.59(0.55-12.08)
肝機能障害	3	0	NA
リンパ球減少	7	4	0.57(0.21-1.55)
他	8	6	1.10(0.54-2.22)

《結語》AAV の維持療法として MMF は AZA に劣るが副作用合併率に差は認めなかった。

- Hu W, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Apr;23(4):1307-12. [10]

《試験デザイン》単施設非盲検臨床試験 《対象と方法》中等度の腎障害を有する AAV 患者における寛解導入療法として、MMF(18例)と IVCY (17例) を比較。合計対象者は 35 例 (男性:女性/15:20)、平均年齢 49.1 ± 12.2 歳。

《主要評価項目》6 ヶ月時点での疾患活動性 (BVAS スコア)

《有効性評価》BVAS スコアは、MMF 群が IVCY 群よりも有意に低かった。ITT 解析による完全寛解率は、MMF 群 77.8%、IVCY 群 47.1%であった。腎機能の回復率は MMF 群 44.4%、IVCY 群 15.4%であった。血清 ANCA は MMF 群では 41.7%、IVCY 群では 16.7%で正常に低下した。

《安全性評価》MMF 群の副作用は肺炎(1 例)、帯状疱疹(1 例)および消化器症状(2 例)、IVCY 群は白血球減少症(1 例)、消化管苦痛(4 例)および肺炎(1 例)であっ

た。

《結語》AAV患者における腎機能改善や疾患活動性の低下を目的として、MMFの使用を提案する。

- Jones RB, et al; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomized, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2019 Mar;78(3):399-405. [11]

《試験デザイン》多施設共同前方視無作為比較試験

《対象と方法》新規AAV 140例に対する寛解導入療法として、MMFとIVCYを比較。(全例グルココルチコイド併用、寛解後はAZAへ切り替え、eGFR<15mL/minは除外)

《主要評価項目》6ヵ月時点における寛解率

《有効性評価》寛解率には両群間で差はなかったが{MMF群47例(67%)とIVCY群43例(61%)}、寛解後の再燃は、MMF群で有意に多かった{IVCY群(13例、19%)とMMF群(23例、33%)}。(MPO-ANCA患者での再燃率：IVCY群12%、MMF群15%) (PR3-ANCA患者での再燃率：IVCY群24%、MMF群48%)

《安全性評価》

- ・重篤な感染症は、両群間で差はなかった(MMF群26%、IVCY群17%)。

Table 2 Serious adverse events

	Mycophenolate mofetil group (n=70)		Cyclophosphamide group (n=70)		Significance
	All events	Patients with ≥1 event	All events	Patients with ≥1 event	
	n	n (%)	n	n (%)	
All serious adverse events	73	35 (50)	64	28 (40)	P=0.30
Serious events by category					
Infections	29	18 (26)	16	12 (17)	P=0.30
End-stage renal disease	2	2 (3)	2	2 (3)	P=1.0
Death	5	5 (7)	4	4 (6)	P=1.0
Malignancy	1	1 (1)	1	1 (1)	P=1.0
Cardiovascular	6	3 (4)	6	5 (7)	P=0.72
Disease-related events	16	10 (14)	9	7 (10)	P=0.61
Thromboembolism	2	2 (3)	2	2 (3)	P=1.0

《結語》MMFによるAAVの寛解導入率は、IVCYと差がなかったが、再燃率が高かった。

- Langford CA, et al. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr 15;51(2):278-83. [12]

《試験デザイン》分析疫学的研究 (コホート研究、症例対象研究)

《対象と方法》多発血管炎性肉芽腫症 (旧Wegener肉芽腫症) の寛解維持14例に対するMMFの安全性を検討 (IVCYで寛解導入しMMFで寛解維持を実施)

《主要評価項目》寛解達成後の再燃率

《有効性評価》寛解は中央値3ヵ月の時点で14例全例(100%)に認められた。グルココルチコイド中止までの期間の中央値は8ヵ月であった。6例(43%)が寛解達

成から10ヵ月後の中央値で再燃した。

《安全性評価》薬剤不耐によるMMF中止患者はいなかった。貧血と血小板低下のため2名が減量を必要とした。白内障1例、2型糖尿病2例、皮膚帯状疱疹4例、細菌性肺炎2例、ニューモシスチスカリニ肺炎2例を認めた。

結語：IVCYによる寛解導入およびMMFによる寛解維持療法は、忍容性は良好であったが、再燃が観察された。

＜日本における臨床試験等＞

本邦から AAV に対する MMF についての RCT 報告は見つからなかった。

《①-d：結節性多発動脈炎（以下：PAN）》

検索結果：22件

制限条件 Clinical trial：0件

質の高い Clinical trial の報告は見当たらなかった。エキスパートオピニオンとして（2）Peer-reviewed journal の総説に引用、記載した。

《①-e：高安動脈炎（以下；TA）》

検索結果：25件

制限条件 Clinical trial：1件

- Shinjo SK, et al. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. Clinical rheumatology. 2007;26(11):1871-5. (ブラジル) [13]

[血管炎症候群の診療ガイドライン 2017 の引用文献番号 96]

《試験デザイン》分析疫学的研究（コホート研究、症例対象研究）

《対象》TA/10例/平均年齢 29.9 (±8.9SD) 歳

《方法》5例に初期治療として、5例に他剤免疫抑制薬からの変更薬として投与。23.3 か月間の追跡調査を行った。

《投与量》1,000 mg/経口/1日2回

《主要評価項目》疾患活動性、血液検査値（ESR、CRP）、ステロイド使用量

《有効性評価》9例で疾患活動性の低下、ステロイド減量効果を認めた。

《安全性評価》1例が頭痛のため投与を中止した。重大な副作用は認めなかった。

《結語》TA の治療薬として MMF は有効である。

- Goel R, et al, Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis. Clinical rheumatology. 2010;29(3):329-32. (インド) [14] [血管炎症候群の診療ガイドライン 2017 の引用文献番号 91]

《試験デザイン》分析疫学的研究（コホート研究、症例対象研究）

《対象》TA/ 21 例/ 平均年齢 31.9 (±13.8SD) 歳

《方法》11 例に初期治療として、10 例に AZA からの変更薬として投与。9.6

(±6.4) か月間の追跡調査を行った。

《投与量》 不明

《主要評価項目》 高安病活動性スコア、血液検査値 (CRP)、ステロイド使用量

《有効性評価》 20 例で疾患活動性の低下、ステロイド減量効果を認めた。

《安全性評価》 1 例が皮疹のため投与を中止した。重大な副作用は認めなかった。

《結語》 TA の治療薬として MMF は有効である。

【② 全身性エリテマトーデス (以下: SLE)】

現在、本邦では、MMF は 2015 年 7 月 31 日にループス腎炎 (以下: LN) に対して保険適用となっているが、SLE 単独への適用はない。

前回申請 (要望番号: II-230) において、MMF の SLE 適応に対しては企業回答書ですでに以下の肯定的な返事を得ている。『SLE あるいは類縁疾患であるループス腎炎 (以下: LN) については、本薬が本邦・欧米において標準治療に位置づけられており、また、そのガイドライン、教科書、RCT 成績等では、小児に関する記載は充分ではないものの、病因、予後、治療薬の効果、安全性等が小児と成人間で異なるものではないと考えられ小児においても標準的療法と考えて差し支えないものと判断できる。』

本申請では (MMF) and (SLE) で検索した後、Clinical trial » Randomized Control Trial で絞込をかけたところ 13 件が該当したが、いずれも既に適応承認済の LN 合併 SLE (SLE with LN; 以下 SLEwLN) についての報告であった。

[全身性エリテマトーデスの診療ガイドライン; p319] に、『MMF に関して LN 以外の病変に対するランダム化比較試験は行われていないが、腎炎の各試験での副次評価項目の結果や観察研究により全身の疾患活動性、各臓器病変の改善、再燃抑制、グルココルチコイド (以下: GC) 減量効果の可能性が示唆されている。』と記載されており、以下は上記引用の根拠とされた [全身性エリテマトーデスの診療ガイドラインの p.321 引用文献番号 8-16] の内、コホート研究である 4 文献を引用した。

- Tamirou F, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75 (3):526-31. [15]

(全身性エリテマトーデスの診療ガイドラインの p.321 引用文献番号 8)

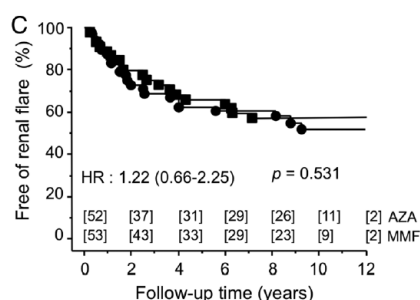
《試験デザイン》 前方視無作為比較試験

《対象》 ステロイドパルスと IVCY (500 mg、2 週間毎 6 回) を施行し、寛解導入された SLEwLN (WHO クラス III、IV、Vc、Vd) 患者 92 例/ 14 歳以上

方法: AZA (2mg/kg/日) 群 (45 例)、MMF (ターゲット 2,000 mg/日) 群 (42 例) にランダムに割り付け、5 年間継続した 2002-6 年に行われた MAINTAIN Nephritis Trial のその後の 10 年間の追跡調査。

《主要評価項目》 腎炎再発までの期間

《有効性評価》



MMF は AZA と比較し長期的な腎炎抑制効果は認めなかった。ステロイド使用量、免疫抑制薬の追加、IVCY の追加、リツキシマブの追加の必要性についても MMF 群と AZA 群で有意差はなかった。

Table 1 Treatment in the *MAINTAIN* Nephritis Trial Cohort at 10 years of follow-up*

	All (n=87)	MMF group (n=42)	AZA group (n=45)	p Value†
Follow-up (months; median/range)	110/18-156	105/18-156	114/18-152	0.80
Age at follow-up (years; median/range)	42±10	42±9	42±10	0.84
Currently on GC (%)	56	57	55	0.83
Mean prednisolone daily dose (mg)‡	7.0±6.2	6.6±4.5	7.3±7.6	0.68
Currently on IS (%)	56	55	58	0.83
Currently on AZA (%)	24	14	33	0.047
Currently on MMF (%)	27	36	20	0.15
Currently on BPLD (%)	65	74	58	0.18
Need for additional IS therapy (%)	41	36	47	0.38
Need for additional intravenous CY (>3 g) (%)	19	14	20§	0.57
Need for RTX (%)	11	12	11	>0.99

*Data on patients alive and not lost to follow-up.

†By unpaired t test or Fisher's exact test.

‡Calculated for patients on GC only.

§One AZA patient received additional intravenous CY for a neuropsychiatric non-renal flare.

AZA, azathioprine; BPLD, blood pressure lowering drug; GC, glucocorticoid; IS, immunosuppressant; CY, cyclophosphamide; MMF, mycophenolate mofetil; RTX, rituximab.

《安全性評価》 追跡期間中、両群で 2 例ずつ敗血症により死亡し、SLE のため MMF 群で 1 例が死亡した。

《結語》 腎炎再発抑制において MMF は AZA と同等の腎炎再燃率である。

- Ginzler EM, et al; ALMS Group. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):211-21. [16]

(全身性エリテマトーデスの診療ガイドラインの p.321 引用文献番号 9)

《試験デザイン》 多施設共同二重盲検前方視無作為比較試験のサブ解析

《対象・方法》 ALMS 試験 (多施設共同前方視的無作為化二重盲検比較試験) におけるループス腎炎 (Ⅲ型、Ⅳ型、Ⅴ型) 370 例 (12-75 歳) に対して、MMF (185 例) と IVCY (185 例) による腎外病変への効果を解析・比較

《投与量》 平均投与量 2470 mg ± 580 mg/日を経口投与

《主要評価項目》 BILAG index (全身評価)、皮膚粘膜、骨格筋、血液学的改善度

《有効性評価》 MMF の腎外病変への改善度は、IVCY 群と同等であった。

《安全性評価》 本論文中に述べられていない。

《結語》 MMF は腎病変だけでなく、腎外病変においても IVCY と同等の効果があった。

- Karim MY, et al. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus

refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology* (Oxford, England). 2002;41(8):876-82 [17]

(全身性エリテマトーデスの診療ガイドラインの p.321 引用文献番号 10)

《試験デザイン》分析疫学的研究 (コホート研究、症例対象研究)

《対象》シクロホスファミド (CY) を投与され AZA やメトトレキサート (MTX) などの免疫抑制薬を投与されても管理不良な SLE 患者/ 21 例 (内、13 例は SLEwLN) / 年齢中央値 33.6 歳 (21-47 歳)

《方法》 MMF 投与後 6 か月までの追跡調査を行った。

《投与量》 500-2,000 mg/日

《主要評価項目》 SLE 疾患活動性スコア (SLEDAI)、血液検査値、副作用

《有効性評価》 MMF 投与により SLEDAI の改善、蛋白尿の改善、ステロイド投与量の減量を確認できた。補体価の上昇や ds-DNA 抗体価の改善には効果は見られなかった。

《安全性評価》 1 例にヘルペス感染症に伴う白血球減少を認めたが MMF の減量で対応できた。2 例が下痢・嘔吐のため中止、1 例が皮膚症状のため中止された。2 名が妊娠希望のため中止したがその後 1 年間の経過中では副反応の報告はなかった。

《結語》 MMF は従来の免疫抑制薬に反応しない SLE の腎病変と腎外病変に対して安全かつ有効な治療である。

- Bijl M, Horst G, et al. Mycophenolate mofetil prevents a clinical relapse in patients with systemic lupus erythematosus at risk. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(6):534-9. [18]

(全身性エリテマトーデスの診療ガイドラインの p.321 引用文献番号 11)

《試験デザイン》分析疫学的研究 (コホート研究、症例対象研究)

《対象》 SLE で経過観察中の 36 例のうち、病勢マーカー (抗 dsDNA 抗体価) が 25%以上上昇してきた 10 例/平均年齢 39.2 歳 (22-63)

《方法》 MMF 投与期間中は月に 1 回評価を行い、使用後 6 か月まで追跡調査を行った。

《投与量》 2,000 mg/日を 6 か月間使用

《主要評価項目》 SLE 疾患活動性スコア (SLEDAI)、血液検査値、ステロイド使用量

《有効性評価》 MMF を使用した 10 例で臨床的 SLE の再燃は認めなかった。抗 dsDNA 抗体価の低下を認めた。

《安全性評価》 重大な副作用は認めなかった。

《結語》 MMF は活動性の高い SLE に対して再発を抑える治療薬として有効である。

- ▶ LN または SLEwLN の適応承認は既に得られているため、(MMF) and (SLE) で検索した後、Clinical trial で該当した 86 件の内、タイトルに lupus nephritis

を含まない文献を抽出した。14件が該当し、うち、MMFの効果について言及のある論文を抽出したところ5件がSLE単独に関するMMFの適応文献として該当した（内2件は上記記載済、参考文献[16][17]）。他、3文献を以下に追加引用した。

- Gaubitz M, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus*. 1999;8(9):731-6 [19]
 《試験デザイン》分析疫学的研究（コホート研究、症例対象研究）
 《対象》ステロイドやヒドロキシクロロキン、他剤免疫抑制薬に抵抗性を示す中等度～重症のSLE患者10例（内、4例はSLEwLN）/16-46歳
 《方法》投与後、3か月、6か月、12か月まで追跡調査を行った。
 《投与量》60kg未満1,500mg/日、60kg以上2,000mg/日。
 《主要評価項目》SLE疾患活動性スコア、血液検査値、副作用の発現。
 《有効性評価》すべての患者において疾患活動性スコアの改善、ステロイド使用量の減量を認めた。
 《安全性評価》副作用として下痢が4例、眩暈、掻痒が2例ずつ認められたが重大な副作用は認めず全員が内服を継続できた。
 《結語》MMFは他の免疫抑制薬で管理困難な中等度～重度のSLE患者にとって有効な治療の選択肢と考えられた。

- Yahya F, et al. Open label randomized controlled trial assessing the efficacy of mycophenolate sodium against other conventional immunosuppressive agents in active systemic lupus erythematosus patients without renal involvement. *International journal of rheumatic diseases*. 2013;16(6):724-30（マレーシア）[20]

*MMFの腸溶錠タイプであるMycophenolate Sodium（以下：EC-MPS）による報告

- 《試験デザイン》単施設前方視無作為比較試験
- 《対象》SLE 15例/平均年齢36.85±15.50歳
- 《方法》腎炎非合併SLE患者をEC-MPS群8例と他剤免疫抑制薬群7例に無作為に割り付け16週間の追跡調査を行った。
- 《投与量》経口/360mg1日2回で開始し720mg1日2回へ増量（MMF換算=経口/500mg1日2回開始、1,000mg1日2回へ増量）
- 《主要評価項目》SLEDAI、ステロイド使用量、血液検査値
- 《有効性評価》治療介入前後でSLEDAIはEC-MPS群に改善を認めた{EC-MPS群P<0.05、他剤群P=0.66}。ステロイド使用量は減量できたが両群とも有意差は認めなかった。
- 《安全性評価》EC-MPS群で1例嘔気を認めた以外特記事項は無かった。
- 《結語》EC-MPSは腎炎非合併SLE患者においても安全な代替療法である。

- Merrill JT, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(1):222-33. [21]

※MMF の効果を調べる文献ではないが、間接的に MMF が使用されていた。

《試験デザイン》多施設共同二重盲検前方視無作為比較試験

《対象》SLE/ 257 例/ 16-75 歳

《方法》11 例に初期治療として、10 例に AZA からの変更薬として投与。9.6 (±6.4) か月間の追跡調査を行った。

《投与量》不明

《主要評価項目》BILAG、血液検査値 (CRP)、ステロイド使用量

《有効性評価》20 例で疾患活動性の低下、ステロイド減量効果を認めた。

《安全性評価》1 例が皮疹のため投与を中止した。重大な副作用は認めなかった。

《結語》SLE の治療薬として MMF は有効である。

【③ 多発性筋炎 (PM)、皮膚筋炎 (DM)】

検索結果：81件

制限条件 Clinical trial：1 件

- Majithia V, et al. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2005;44(3):386-9. [22] (米国)

[多発性筋炎・皮膚炎治療ガイドライン CQ11 の引用文献番号 12]

《試験デザイン》記述研究 (症例報告のまとめやケースシリーズ)

《対象》自己免疫性筋炎 / 7 例/ 17-65 歳

《方法》MMF を使用した症例についての 12-36 か月間の追跡報告。

《投与量》500mg 1 日 2 回から開始し 1000 mg 1 日 2 回へ増量維持した

《主要評価項目》疾患活動性、血清 CK 値、ステロイド使用量

《有効性評価》7 例中 6 例で疾患活動性、CK 値、ステロイド使用量が有意に改善した。

《安全性評価》1 例が反応不十分で MMF を中止しガンマグロブリン療法、IVCY の追加治療をおこなったが死亡した。

《結語》自己免疫性筋炎に対し MMF は安全かつ有効な治療選択肢と考えられた。

- Rouster-Stevens KA, et al, Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis care & research*. 2010;62(10):1446-51. [23] (米国)

[多発性筋炎・皮膚炎治療ガイドライン CQ11 の引用文献番号 13、若年性皮膚筋炎診療の手引き 2018 の p.80 引用文献番号 2]

《試験デザイン》単施設後方視的横断研究

《対象》若年性皮膚筋炎 (JDM) /既存の免疫療法の治療に不応な 46 例+重症な皮疹を有する JDM 4 例/ 平均年齢 12.6 歳 (4.2 - 23.2)

《方法》Children's Memorial Hospital Pediatric Rheumatology で JDM と診断され MMF を最低 12 か月使用した児について、使用後 6 か月と 12 か月時点での各項目を後方視的に解析した。

《投与量》20 mg/kg/日を経口投与

《主要評価項目》MMF の投与量と頻度、感染の種類、白血球 (WBC)、皮膚 (DAS-S) および筋 (DAS-M) の疾患活動性スコア、ステロイド使用量

《有効性評価》12 か月時点で疾患活動性は有意に改善し、ステロイド使用量についても減量できた。

《安全性評価》観察期間中 82%の児に感染症を認めたが、治療介入前、介入後 6 か月以内、介入後 6 か月以降の感染率で比較すると差は認めず、MMF による易感染性は認めなかった。

《結語》MMF は JDM の治療法として考慮されるべきである。MMF は比較的安全ではあるが経過中の感染症については注視すべきである。

【④ 強皮症】

検索結果：94件

制限条件 Clinical trial：7 件

- Derk CT, et al. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48(12):1595-9. [24]

[強皮症ガイドライン 2018 の p.16 引用文献番号 28]

《試験デザイン》分析疫学的研究 (コホート研究・症例対象研究)

《対象》びまん皮膚硬化型強皮症 (dcSSc) /15 例/19 歳以上

《方法》dcSSc 患者 15 例について 12 か月以上の追跡調査を行った。

《投与量》1 週間 500 mg 1 日 2 回から開始し以後 1,000 mg 1 日 2 回へ増量、耐容性があれば 1,500 mg 1 日 2 回まで増量した。

《主要評価項目》疾患活動性スコア (modified Rodnan total skin thickness score (以下; mRSS))、肺機能検査、肺高血圧評価、血液検査。

《有効性評価》使用後、6 か月、12 か月で疾患活動性は有意に低下し、肺機能も改善した。

《安全性評価》15 例中 1 例が開始 3 日以内に重度の下痢を生じ中止、1 例が皮膚症状のため 45 日目で中止、1 例が開始後 2 か月で下痢のため中止、となった。重大な副作用として 1 例が開始 5 か月後に入院を要する肺炎を合併した。

《結語》dcSScにおいてMMFは有効な治療薬である。今後更なる症例数の検討が望まれる。

- Mendoza FA, et al. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *The Journal of rheumatology*. 2012;39(6):1241-7. [25]

[強皮症ガイドライン 2018 の p.16 引用文献番号 29]

《試験デザイン》分析疫学的研究（コホート研究・症例対象研究）

《対象》早期未治療の強皮症（SSc）/ 25 例/ 平均年齢 48.6±14.5 歳

《方法》早期未治療 SSc 患者 25 例について MMF 単独療法を行い平均 18.2 ± 8.73 か月の追跡調査を行った。

《投与量》2,000mg/日/経口投与

《主要評価項目》mRSS、肺機能検査

《有効性評価》MMF 開始前後で mRSS は 24.56±8.62 から 14.52±10.9 へと有意に低下した（ $p=0.0004$ ）。

《安全性評価》3 例が消化器症状により投与量の減量を要したが重度の副作用による離脱症例はなかった。

《結語》MMF は SSc に対し著しい皮膚症状の改善と肺機能の安定化をもたらす。

- Stratton RJ, et al. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2001;40(1):84-8. [26]

[強皮症ガイドライン 2018 の p.16 引用文献番号 30]

《試験デザイン》分析疫学的研究（コホート研究・症例対象研究）

《対象》SSc/ 13 例/年齢中央値 52 歳（30-60）

《方法》抗胸腺細胞グロブリン（ATG）投与後、MMF を開始し 12 か月継続、追跡調査を行った（13 例）。

《投与量》500 mg 1 日 2 回投与で開始、1,000 mg 1 日 2 回投与に増量した。

《主要評価項目》皮膚症状スコア（scleroderma skin score）、副反応

《有効性評価》MMF 開始前後で皮膚スコアは 28 から 17 へ有意に改善した。

《安全性評価》1 名が強皮症腎の急性増悪で死亡した。5 名が ATG 療法後にアレルギー反応を示したがステロイド加療により改善した。MMF で 2 例嘔気を訴えたが重度の副反応による投与中止例は認めなかった。

《結語》SSc に対して ATG と MMF の併用療法は有効である。

- Vanthuyne M, et al. A pilot study of mycophenolate mofetil combined to intravenous methylprednisolone pulses and oral low-dose glucocorticoids in severe early systemic sclerosis. *Clinical and experimental*

rheumatology. 2007;25(2):287-92 [27]

[強皮症ガイドライン 2018 の p.16 引用文献番号 31]

《試験デザイン》分析疫学的研究（コホート研究・症例対象研究）

《対象》SSc/ 16 例/平均年齢 47±12 歳

《方法》ステロイドパルス（15mg/kg/day3 日間、その後 1 か月毎に合計 5 回）後にプレドニゾロン 5-10mg/day に MMF を併用し 6-12 か月の追跡調査を行った。

《投与量》500 mg bid/日で開始し 1,000 mg bid/日に増量した。

《主要評価項目》皮膚症状、肺機能

《有効性評価》16 例すべてで臨床症状が改善した。

《安全性評価》ヘルペス感染症 4 例、気管支炎 4 例、下痢 4 例、嘔気 1 例、MMF による重大な副反応は認めなかった。

《結語》MMF とステロイドパルス、ステロイド少量内服の組み合わせによって、皮膚硬化の有意な改善が得られた。

- Nihtyanova SI, et al. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis--a retrospective analysis. Rheumatology (Oxford, England). 2007;46(3):442-5. [28]

[強皮症ガイドライン 2018 の p.16 引用文献番号 32]

《試験デザイン》後方視的横断研究

《対象》SSc/109 例/平均発症年齢（MMF 群 47±13/他剤免疫抑制剤群 45±12）歳

《方法》SSc に対して MMF が投与された 109 例と他剤免疫抑制剤が投与された 63 例について、過去 5 年間の後方視的調査を行った。

《投与量》2g/日（73.4%）、1.5g/日以下（24%）

《主要評価項目》肺の繊維化（胸部 CT）、肺機能検査、血液検査、腎合併症の有無、消化器症状の有無、5 年生存率

《有効性評価》MMF 群と他剤免疫抑制薬群間で改善度に差を認めなかった。

《安全性評価》MMF 群では病状が安定したため 9%が中止し、12%に副作用が出現し消化管症状と感染症が最も多かった。副作用のため 8%が中止された。重篤な副反応の出現は認めなかった。

《結語》SSc に対して MMF は他剤免疫抑制薬と同様に有効でかつ安全だった。

- Tashkin DP, et al; Sclerodema Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. Lancet Respir Med. 2016 Sep;4(9):708-719.[29]

《試験デザイン》多施設共同二重盲検前方視的無作為比較試験（SLS II Study）

《対象》強皮症に伴う間質性肺炎（SSc-ILD）142例

《方法》ダブルダミー法と施設ブロックデザインにて、無作為に以下の2群に分けて比較検討

・MMF（24ヶ月間投与）

・経口シクロホスファミド（CYC）を12か月後、プラセボを12か月投与

《投与量》1,500 mgを1日2回経口投与

《主要評価項目》努力肺活量（forced vital capacity：FVC）の変化量

《有効性評価》%FVCはベースラインから24か月後で、MMF群で2.19（95%信頼区間 0.53～3.84）、CYC群で2.88（1.19～4.58）改善した。

%FVCの経時変化は、2群間で有意な差は認められなかった（ $P=0.24$ ）が、同時モデルから得られた24か月後の%FVCの変化量に関しては、MMF群、CYC群ともに有意に改善した。

《安全性評価》16例（11%）は、進行性の間質性肺疾患により死亡した（MMF群5例〔7%〕、CYC群11例〔15%〕）。

MMF群では、白血球減少症及び血小板減少症が、CYC群と比べて少なく、投与中止例及び治療不成功の基準に合致した例数は有意に少なかった。

《結語》SSc-ILDに対して、MMF24ヶ月投与とCYC12ヶ月間投与は、ともに肺機能を有意に改善させた。

MMFはCYCと比較し、忍容性が高く毒性が低かったが、24か月後により高い効果を示すという仮説は検証できなかった。

これらは、進行性の強皮症に伴う間質性肺炎に対するCYCとMMFの潜在的な臨床効果を示しているが、MMFの高い忍容性と低い毒性から、MMFを選択することを支持するものである。

- Volkman ER, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jul;69(7):1451-1460.[30]

《試験デザイン》多施設共同無作為化比較試験

《対象》強皮症に伴う間質性肺炎（SSc-ILD）における148例

《方法》SLS I試験によるプラセボ群79例と、SLS II試験のMMF群69例を比較。両試験の適格条件はほぼ同一。

（*SLS I試験：CYC又はプラセボを1年間投与する2群に患者を無作為に割り付け／SLS II試験：MMFを2年間投与する群、又はCYCの1年間経口投与後にプラセボを1年間投与する群に患者を無作為に割り付け）

《投与量》1,500 mgを1日2回経口投与

《主要評価項目》努力肺活量（forced vital capacity：FVC）の変化量

《有効性評価》MMF群ではプラセボ群より、%FVC（ $P<0.0001$ ）、%DLCO（ $P<0.0001$ ）、MRSS（ $P<0.0001$ ）及び呼吸困難（ $P=0.0112$ ）の改善が認められた（ベースライン時のスコア化した疾患重症度で調整）。

《安全性評価》

重篤な副反応の出現率、死亡率についてプラセボ群と MMF 群で差は認めなかった。各副反応については以下の通り。白血球減少：プラセボ群 0 例、MMF 群 4 例、好中球減少：プラセボ群 0 例、MMF 群 3 例、貧血：プラセボ群 1 例、MMF 群 8 例、血小板減少：プラセボ群 0 例、MMF 群 0 例、血尿：プラセボ群 5 例、MMF 群 3 例、肺炎：プラセボ群 38 例、MMF 群 27 例、死亡例：プラセボ群 6 例、MMF 群 5 例。《結語》異なる試験の投与群を比較という本質的な制限はあるが、ベースライン時の疾患重症度で調整した場合においても、MMF 群はプラセボと比較し、生理学的反応及び呼吸困難が改善した。これらの結果は SSc-ILD の治療に対する MMF の有用性をさらに実証するものである。

【⑤ 混合性結合組織病】

検索結果：9件

制限条件 Clinical trial：0 件

質の高い Clinical trial の報告は見当たらなかった。MCTD と MMF に関連のあった文献（5 件）に説明を加えた。

Cheta J, Rijhwani S, Rust H. Scleroderma Renal Crisis in Mixed Connective Tissue Disease With Full Renal Recovery Within 3 Months: A Case Report With Expanding Treatment Modalities to Treat Each Clinical Sign as an Independent Entity. *Journal of investigative medicine high impact case reports*. 2017;5(4):2324709617734012. [31]

(症例報告)

ヒドロキシクロロキン、プレドニゾロンで加療していた強皮症腎合併の MCTD の 50 歳女性。強皮症腎の急性増悪に対して、血漿交換療法と MMF による加療を行ったところ 3 か月で腎症状が軽快した。MCTD と強皮症腎の合併は稀であるが難治例に対しては血漿交換療法と MMF により病勢をコントロールできる可能性がある。

Biswas A, Ataya A, Salgado JC, Chandrasekharan S, Machuca TN, Emtiazjoo AM. A 42-Year-Old Woman With Anemia, Shock, and Ischemic Stroke After Lung Transplantation. *Chest*. 2017;151(3):e63-e8. [32]

(症例報告) 42 歳女性。MCTD 間質性肺炎に対する肺移植後に MMF を使用し病勢をコントロールしえた。

Oldham JM, Lee C, Valenzi E, Witt LJ, Adegunsoye A, Hsu S, et al. Azathioprine response in patients with fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Respiratory medicine*. 2016;121:117-22. [33]

《試験デザイン》単施設、後方視的横断研究

《対象》間質性肺炎を伴う MCTD 患者、97 例。

《方法》AZA 群 54 例（平均年齢 54.1 歳）と、MMF 群 43 例（平均年齢 52.7 歳）を検討した。

《投与量》AZA 群 125 mg、MMF 群 2000 mg

《主要評価項目》死亡率、肺移植率、入院率

《有効性評価》両群は同等の効果を示した。

《安全性評価》副反応出現率は両群に有意差は認めなかったが、経過中、副反応や治療効果不十分により AZA から MMF に変更した症例は 10 例、MMF から AZA へ変更した症例は 0 だった。

《結語》MCTD 関連間質性肺炎に対して AZA と MMF は同等な効果であるが、AZA は MMF に比べ副反応の出現について考慮する必要がある。

Gorospe EC. Chronic diarrhoea from mycophenolate mofetil-induced colitis. BMJ case reports. 2012;2012. [34]

（症例報告）25 歳女性。MCTD に対して 1 年前から MMF（1000mg/日）を投与していたところ下痢症状を訴えた。MMF を 500 mg/日に減量したところ下痢症状は改善した。MMF の副作用である下痢は導入期に限らず数か月後にも生じる可能性があるが、減量・中止により下痢症状は改善できる。

Bandelier C, Guerne PA, Genevay S, Finckh A, Gabay C. Clinical experience with mycophenolate mofetil in systemic autoimmune conditions refractory to common immunosuppressive therapies. Swiss medical weekly. 2009;139(3-4):41-6. [35]

《試験デザイン》単施設のケースシリーズ報告

《対象》MMF を使用した膠原病患者 11 例（SLE：6 例、PM：2 例、MCD：2 例、SSc：1 例）のうち、MCTD は 2 例（33 歳女性、28 歳女性）。

《投与量》MMF2000 mg

《有効性評価》MCTD 患者 2 例の内 1 例はプレドニゾロンを中止、1 例はプレドニゾロン 20 mg を 10 mg に減量できた。

《安全性評価》11 例中、1 例に一過性の白血球減少、1 例に下痢、1 例に頻脈を認めた。重篤な副反応はなかった。

《結語》MMF は膠原病疾患に対して良好な忍容性をもつ強力な免疫抑制薬となり得る。

※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

Cochrane で“Mycophenolate mofetil or CellCept or MMF in Title Abstract Keyword”で検索し Cochrane Reviews に 25 件が該当したが、申請疾患に該当する報告はなかった。

① 全身性血管炎

Yates M, et al. Validation of the EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis by disease content experts. *RMD open*. 2017;3(1):e000449. [36]

《試験デザイン》 システマティックレビュー／メタアナリシス

《対象》 ANCA 関連血管炎（以下：AAV）の管理指針について欧州リウマチ学会、欧州腎移植学会、欧州静脈炎学会（EUVAS）、の合同調査結果。

《方法》 専門家 21 名、EUVAS 学会員 158 名（内、回答者 88 名）に対する AAV についてアンケート調査を行った。（A～D：Aが最も強い推奨、Dが最も弱い推奨）

《結語》 臓器障害を伴わない AAV の寛解導入療法としてグルココルチコイドと MMF の併用療法を推奨する。推奨度：C（比較研究、相関研究、症例対照研究などの記述的研究から推奨できる）

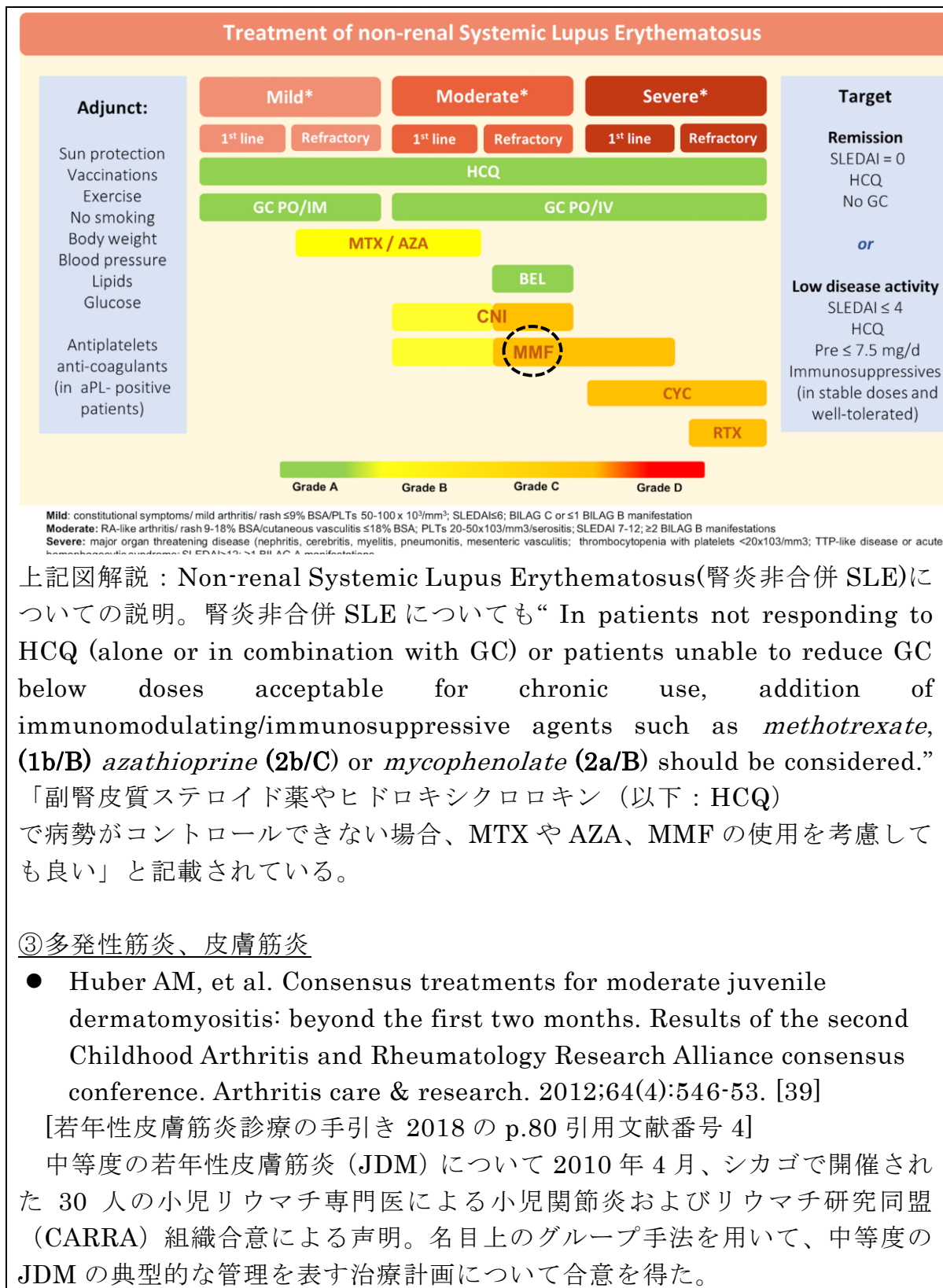
AAV の寛解維持療法としてグルココルチコイドと MMF の併用療法を推奨する。推奨度：B（少なくとも 1 つの RCT 研究から推奨できる）

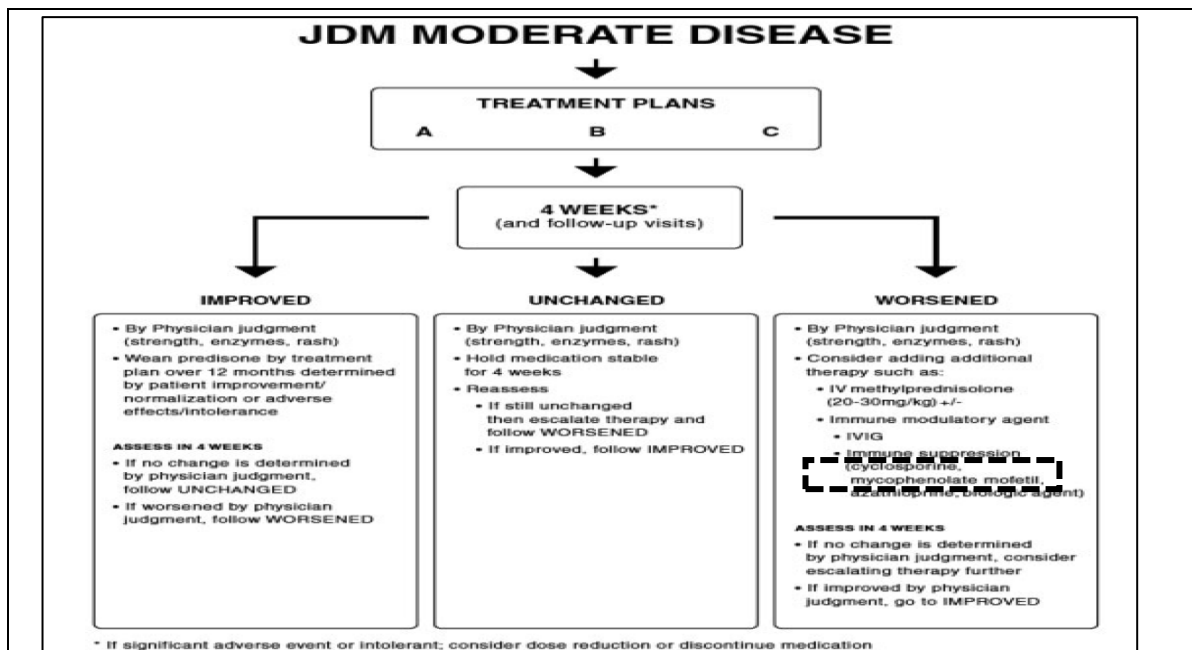
Hampson LV, et al. Elicitation of expert prior opinion: application to the MYPAN trial in childhood polyarteritis nodosa. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120981 [37]

背景：稀な疾患における有効なサンプルサイズの臨床試験は不可能なため、過去の既報や専門家の意見を参考に小児における結節性多発動脈炎（PAN）に対する MMF の有効性をシクロホスファミド（以下：CY）と比較した。結果：欧州の 15 人の専門家が会議を行い、MMF または CY の 6 ヶ月以内の寛解率は、それぞれ 71% および 74% であったとのコンセンサス専門家の意見がまとめられた。

② 全身性エリテマトーデス（SLE）

Fanouriakis A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-45 [38]





上記、添付図説明：通常初期加療（副腎皮質ステロイド薬、MTX、ガンマグロブリン）加療を行って4週間経過しても悪化する場合は点線内に示すようにMMFの使用が提言されている。

- Enders FB, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(2):329-40. [40]

[若年性皮膚筋炎診療の手引き 2018 の p.80 引用文献番号 5]

“In patients who are intolerant to methotrexate, change to another DMARD, including ciclosporin A or MMF.”（MTXで改善を認めない患者では他のDMARD、シクロスポリンAやMMFの使用へ変更する。推奨度3C同意100%）と記載されている。

④強皮症

- Xiao Y, et al. Mycophenolate mofetil for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(2):CD010242. [41]

再燃を繰り返す難治強皮症例26例をMMF群13例、プラセボ群13例と比較した報告があったが、バイアスが強く、観察期間も12か月と短く、症例数も十分ではないので効果は断定できない。副反応で重篤な事象は認めず、軽度の消化器症状を認めたのみだった。

- Volkmann ER, et al. Managing systemic sclerosis-related interstitial lung disease in the modern treatment era. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017;2(2):72-83[42]

強皮症に伴う間質性肺炎（SSc-ILD）に対するシクロホスファミド（CYC）の

ベネフィット・リスク比は確定的ではないため、MMF は初期治療の選択肢となる。MMF は SSc に対する良好な忍容性を示し、二重盲検無作為比較試験である SLS II 試験などが実施されてきた。

SLS II 試験では、MMF 群では主要評価項目である投与 6 から 24 カ月での努力肺活量 (forced vital capacity : FVC) の正常予測値に対する百分率 (%) は有意に改善し、多くの患者で 5% を超える改善を示した。24 カ月の試験期間で FVC% の推移に両群間での有意差は認められなかった。

同様に、両群で類似した呼吸困難及び X 線検査で確認される線維化の改善が認められた。

また、MMF は CYC と比較し、優れた安全性と忍容性プロファイルを有している。CYC 群では早期投与中止例が多く (CYC 群 36 例, MMF 群 20 例)、投与中止例の中止時期は MMF 群より CYC 群の方が有意に短かった (P=0.019)。

投与中止例は、MMF 群では CYC 群の約半数であった (MMF 群 29%, CYC 群 51%)。投与期間中の死亡と治療の失敗は CYC 群のみに認められた。

SLS II 試験の結果は、MMF 投与により SSc-ILD の進行に関連するサロゲート指標が改善するエビデンスを示すだけでなく、MMF は CYC のより安全な代替治療であることを強く示唆している。

なお、SLS II 試験の MMF 群と SLS I 試験のプラセボ群を比較する解析が近年公表された。ベースラインの疾患の重症度を調整後、MMF 群ではプラセボ群と比較し、2 年にわたる FVC%、肺拡散能、皮膚スコア及び呼吸困難が有意に改善した。

更に、MMF 群ではプラセボ群と比較し、投与中止及び重篤な有害事象が大幅に少なかった。

⑤ 混合性結合組織病

Cochrane で有効な systematic review は見当たらなかった。

(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 >

・ Rheumatology (第 4 版) p.476 [43]

MMF のリウマチ性関節炎に対する治療は限られた報告しかない。ANCA 関連血管炎に対して MMF が有効であったという症例研究はいくつか散見される。副反応は AZA と同様に消化器症状、肝機能障害、真菌感染症などがある。副反応としては下痢が最も多い。

・ Textbook of Pediatric Rheumatology (第 7 版)、 pp.314-558,2016 [44]

① 全身性血管炎:

(1) 大動脈炎症候群: MMF について記載なし。

(2) 結節性多発動脈炎: 成人でのトライアルでは ANCA 関連血管炎に対して MMF は、CYC に比べ忍容性が高く効果のあるの治療法であることが報告されており、同様の効果を期待し小児結節性多発動脈炎に対する RCT が試行中である。

(3) ANCA 関連血管炎 (顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症) (EGPA): EULAR からの GPA の治療として recommendation は提言されている。

② SLE: 中枢神経系ループスに対する MMF の使用経験は限られている。しかし、成人における多くの試験およびメタアナリシスの結果では、MMF は増殖性ループス性腎炎の寛解導入において IVCY と同等あるいは優れており、安全性では優位に立っている。

③ 若年性皮膚筋炎: MMF は、難治性 (再燃を繰り返す) の若年性皮膚筋炎として現時点では使用されている。

④ 強皮症: MMF は早期の広汎な病変や肺病変に有効であることが判明してきた。最近、使用報告が増えている。

⑤ 難治性リウマチ性疾患、混合性結合組織病: MCTD に特異的な治療はないが、MMF は MCTD に対する免疫抑制薬のうちの一つに挙げられている。

Up To Date 2019

Treatment and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma)[45]

INITIATING THERAPY の項に、以下の記載あり。

- ・ MMF と経口シクロホスファミド (CYC) を比較した Scleroderma Lung Study II (SLS II 試験) の結果に基づき、進行性間質性肺炎 (ILD) のリスクがある強皮症に伴う間質性肺炎 (SSc-ILD) 患者における第一選択治療として MMF を示唆する。

- ・ MMF の目標用量は 1,500~3,000 mg/日

- ・ MMF 療法の至適期間は不明であるが、SLS II 試験では、MMF による治療を 24 ヶ月間継続したが、ほとんどの専門家は、肺機能の安定化を示す患者の維持療法として MMF を数年間継続した。

- ・ MMF の代表的な副作用は、骨髄抑制および消化器症状である。

- ・ MMF は流産および先天異常のリスク増加と関連するため、妊娠中は避けるべきである。

- ・ MMF による各種試験の一貫した所見は、肺機能および呼吸困難の軽度の改善または安定化である。

<日本における教科書等>

リウマチ病学テキスト (日本リウマチ学会編) 改訂第 2 版 リウマチ病学テキスト (日本リウマチ学会編) 改訂第 2 版. 2016. 公益財団法人 日本リウ

マチ財団 教育研修委員会 編.一般社団法人 日本リウマチ学会 生涯教育委員会 編. 診断と治療社. P481 [46]

「MMF は臓器移植における拒絶反応の抑制、難治性拒絶反応の治療薬として保険適用となっているが、リウマチ性疾患に対しては保険適用がない。ループス腎炎に対しては、寛解導入療法、維持療法いずれにおいても有効性が報告されており、MMF として 500-1,500mg を 1 日 2 回とする。」

分子標的/Bio 時代のリウマチ・膠原病治療ストラテジー. 文光堂 2015.p224 [47]

「強皮症に伴う間質性肺疾患の標準治療」の項に以下の記載あり。
CYC の効果が限定的である原因の一つに安全性の懸念から長期投与ができないことが挙げられる。そこで CYC と同等の効果（非劣性）で安全性の高い治療薬が検討され、その有力な候補が MMF である。後向きあるいはオープン試験で MMF (2~3g) による FVC の安定化と高い安全性が示されているが、効果面で CYC の代替になり得るかについて結論は出ていない。現在進行中の CYC 経口との二重盲検比較試験の結果を持つ必要がある。(2015 年時の出版の内容。現在は Scleroderma Lung Study II (SLS II 試験) の結果が報告され MMF の有効性が証明されている)

(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 全身性血管炎】

Yates M, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2016 Sep;75(9):1583-94. [48]

- ・ EULAR/ERA-EDTA ガイドラインからの引用 (Table 1)
- ・ 臓器障害を伴わない ANCA 関連血管炎の寛解導入には、グルココルチコイドと MTX (推奨度 1B) もしくは MMF (推奨度 1B) の併用療法を推奨している。
- ・ ANCA 関連血管炎の寛解維持には、低用量グルココルチコイドと AZA (GPA/MPA : 推奨度 1B、EGPA : 推奨度 3)、リツキシマブ (GPA/MPA : 推奨度 1B)、MTX (GPA/MPA : 推奨度 1B) または MMF (GPA/MPA : 推奨度 1B) の併用療法を推奨している。

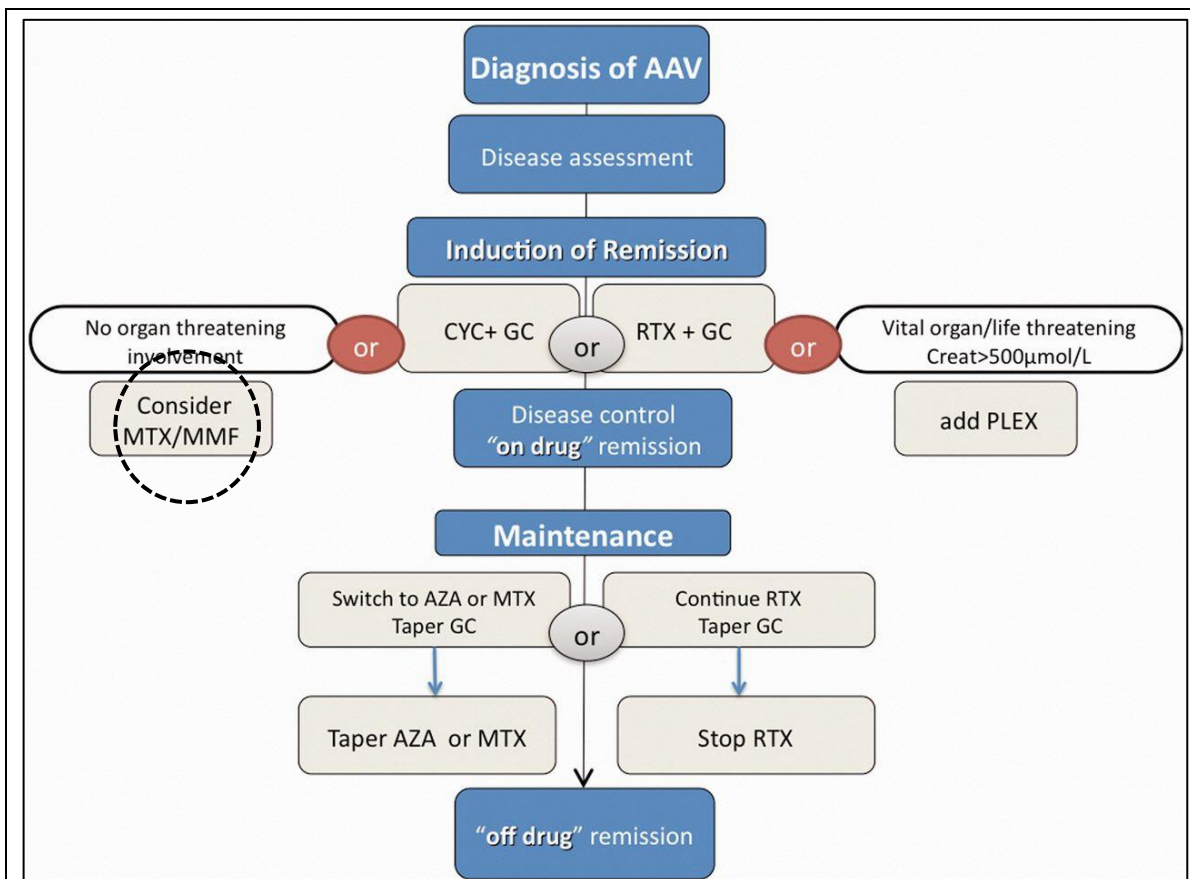
*EGPA ; 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、GPA ; 多発血管性肉芽腫症、MPA ; 顕微鏡的多発性血管炎

Table 1 Recommendation statements							
Statement	Level of evidence	Grade of recommendation					
		Task force (n=21)		EUVAS (n=88)		Combined (n=109)	
		Mode	Median	Mode	Median	Mode	Median
1. We recommend that patients with ANCA-associated vasculitis are managed in close collaboration with, or at, centres of expertise.	3	C	C	C	C	C	C
2. A positive biopsy is strongly supportive of a diagnosis of vasculitis and we recommend biopsies to assist in establishing a new diagnosis and for further evaluation for patients suspected of having relapsing vasculitis.	3	C	C	C	C	C	C
3. For remission induction of new-onset organ or life-threatening ANCA-associated vasculitis we recommend treatment with a combination of glucocorticoids and either cyclophosphamide or rituximab.							
cyclophosphamide and GPA/MPA	1	A	A	A	A	A	A
cyclophosphamide and EGPA	3	C	C	C	C	C	C
rituximab and GPA/MPA	1	A	A	A	A	A	A
rituximab and EGPA	3	C	C	D	D	D	D
4. For remission induction of non-organ-threatening ANCA-associated vasculitis we recommend treatment with a combination of glucocorticoid and either methotrexate or mycophenolate mofetil*.							
methotrexate	1B	B	B	B	B	B	B
mycophenolate mofetil	1B	C	C	C	C	C	C
5. For a major relapse of organ-threatening or life-threatening disease in ANCA-associated vasculitis we recommend treatment as per new disease with a combination of glucocorticoids and either cyclophosphamide or rituximab.							
cyclophosphamide and GPA/MPA	1	A	A	A	A	A	A
cyclophosphamide and EGPA	3	C	C	C	C	C	C
rituximab and GPA/MPA	1	A	A	A	A	A	A
6.i. Plasma exchange should be considered for patients with ANCA-associated vasculitis and a serum creatinine level of greater than 500 µmol/L (5.7 mg/dL) due to rapidly progressive glomerulonephritis in the setting of new or relapsing disease.	1B	B	B	B	B	B	B
6.ii. Plasma exchange can also be considered for the treatment of severe diffuse alveolar haemorrhage.	3	C	C	C	C	C	C
7. For remission maintenance of ANCA-associated vasculitis we recommend treatment with a combination of low-dose glucocorticoids and either azathioprine, rituximab, methotrexate or mycophenolate mofetil*.							
azathioprine and GPA/MPA	1B	A	A	A	A	A	A
azathioprine and EGPA	3	C	C	C	C	C	C
rituximab and GPA/MPA	1B	A	A	A	A	A	A
methotrexate and GPA/MPA	1B	A	A	B	B	B	B
mycophenolate mofetil and GPA/MPA	1B	A	A	B	B	B	B

(Ann Rheum Dis. 2016 Sep;75(9):1583-94. [48])

Ntatsaki E, et al; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford). 2014 Dec;53(12):2306-9. [3]

- ・BSR and BHPR ガイドラインから引用
- ・治療アルゴリズムに、「臓器障害がない場合には、MTX あるいは MMF による寛解導入も可能」との記載あり。
- ・MMF は、疾患活動性が低く、BVAS で評価された臓器障害のリスクがない患者に対する MTX に代わる代替寛解導入薬とされている（推奨度 B）
- ・また、MMF による寛解導入時の用量は 3,000 mg/日としている。



(Rheumatology (Oxford). 2014 Dec;53(12):2306-9.[3])

<日本におけるガイドライン等>

【① 全身性血管炎】

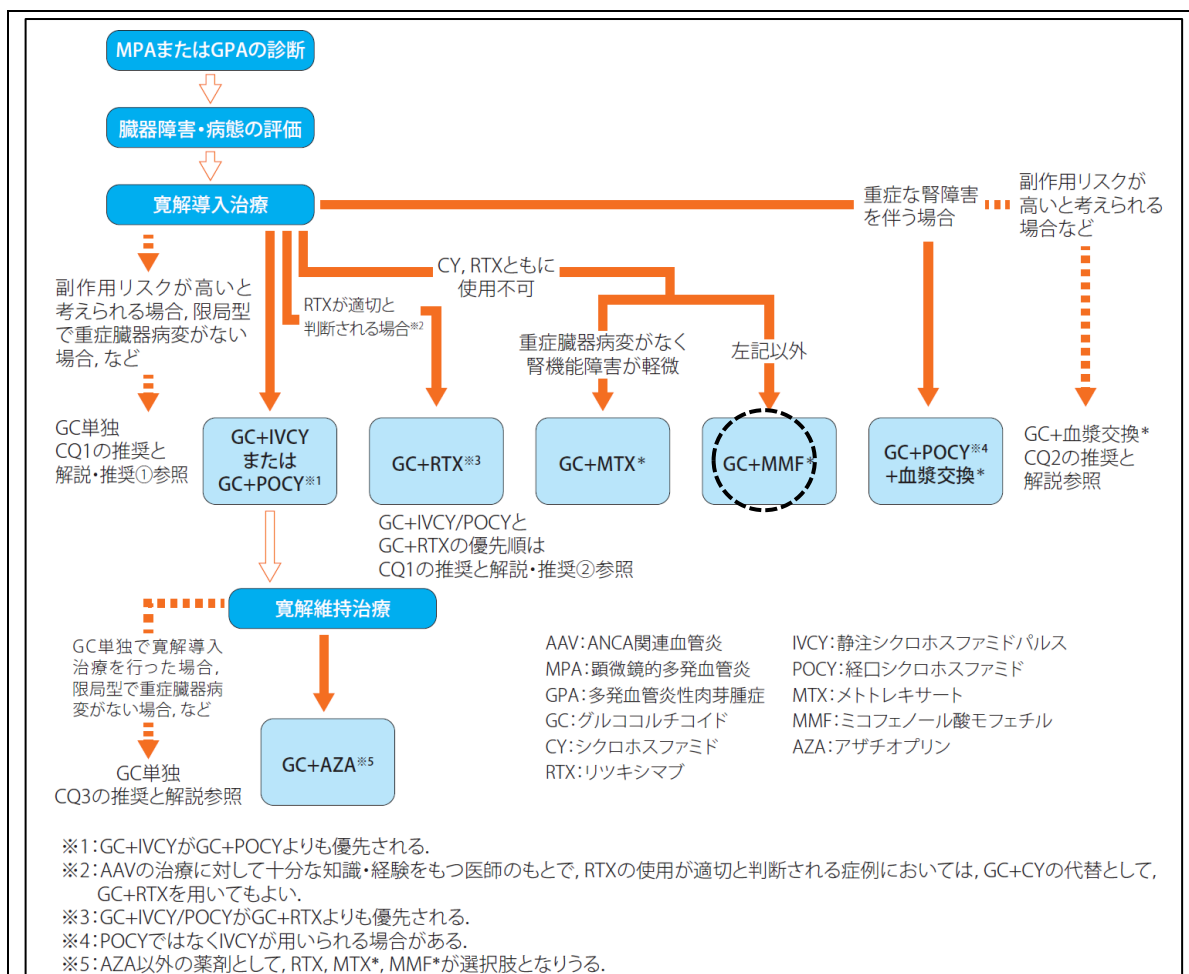
「血管炎症候群の診療ガイドライン（2017年改訂版）」[49]から引用した。

〈日本循環器学会、日本医学放射線学会、日本眼科学会、日本胸部外科学会、日本血管外科学会、日本小児科学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会、日本腎臓学会、日本病理学会、日本脈管学会、日本リウマチ学会、厚生労働省、難治性疾患政策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班 作成〉

①-a: 顕微鏡的多発血管炎（以下；MPA）

①-b: 多発血管炎性肉芽腫症（旧 Wegener 肉芽腫症）（以下；GPA）

『シクロホスファミド（CY）、リツキシマブ（RTX）ともに使用できない場合で上記推奨③に該当しない場合には、グルココルチコイド（GC）+MMFを提案する。 推奨の強さ：弱い エビデンスの確実性：非常に低』



用法・用量についての記載「ANCA 関連診療ガイドライン 2017」[50]より引用。『ANCA 関連血管炎は MMF の保険適用外であるが、使用する場合には海外の臨床試験で用いられた投与量を考慮し、1,000-2,000mg を 1 日 2 回に分けて投与開始し、適宜増減する。』

①-c: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (旧 Churg-Strauss 症候群)

該当ガイドラインに記載無し。

①-d: 結節性多発動脈炎 (以下 ; PAN)

該当ガイドラインに記載無し。

①-e: 高安動脈炎

「血管炎症候群の診療ガイドライン (2017 年改訂版)」から引用した。

『ミコフェノール酸モフェチル (MMF) (推奨 クラス IIb, エビデンスレベル B) (保険適用なし)』

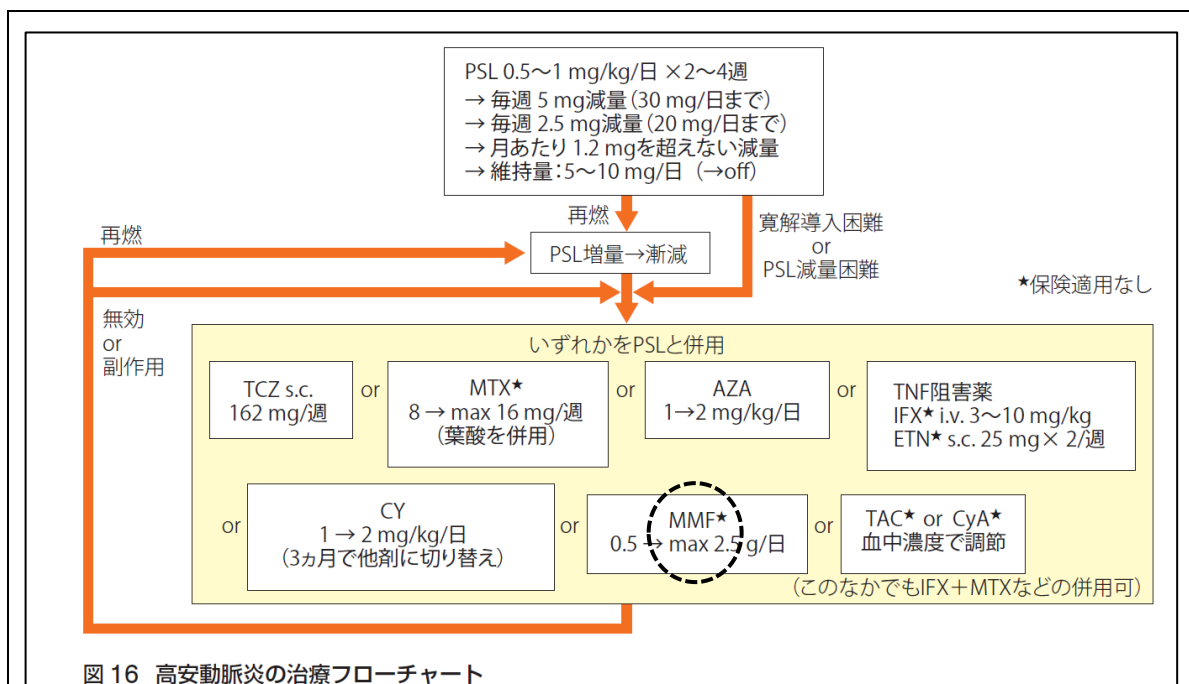


図 16 高安動脈炎の治療フローチャート

【② 全身性エリテマトーデス (SLE)】

<海外におけるガイドライン等>

Gordon C, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. Rheumatology (Oxford, England). 2018;57(1):e1-e45. [4]

腎炎非合併 SLE に対する MMF の推奨 GRADE は D と記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

「全身性エリテマトーデスの診療ガイドライン 2019：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する研究班 日本リウマチ学会」 p.236[51] より引用した。

『CQ34 SLE に対してミコフェノール酸モフェチル (MMF) をどう使うか。ループス腎炎以外にも、治療抵抗例やグルココルチコイドが減量困難例などに投与を考慮する (エビデンスレベル D)。』

「小児全身性エリテマトーデス診療の手引き 2018 年版 (羊土社)：厚労省小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいたガイドライン策定に関する研究班：小児 SLE 班」 p.32 より引用した。

『MMF は IVCY 療法より安全性の高い治療方法として認識されている』

【③ 多発性筋炎、皮膚筋炎】

<海外におけるガイドライン等>

Aggarwal R, Rider LG, Ruperto N, Bayat N, Erman B, Feldman BM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against

Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):792-801. [52]

MMF についての記載は無かった。

<日本におけるガイドライン等>

「多発性筋炎・皮膚筋炎治療ガイドライン（診断と治療社）p.20」[53]より引用した。

〈厚労省自己免疫疾患に関する調査研究班多発性筋炎・皮膚筋炎分科会、日本リウマチ学会、日本皮膚科学会、日本神経学会〉

『MMF は筋炎再燃時の有効な薬剤の 1 つと考えられる。わが国では保険適用ではないが、MMF の有用性はよく経験されることである。投与量：1,000-3,000 mg/日分 2』

「若年性皮膚筋炎診療（JDM）の手引き p.80（羊土社）」より引用した。

〈厚労省若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいたガイドライン策定に関する研究班・若年性皮膚筋炎分担班、日本小児リウマチ学会、日本リウマチ学会〉

『MMF は JDM に対して保険適用外の薬剤である。既存の治療に対する反応性が不十分もしくは無効な症例に対して、投与を検討する。用量は 300-1200 mg/m² で効果と副作用を鑑みて調節する。主な副作用は、骨髄抑制、胃腸症状、感染症である。催奇形性を有するため、妊娠可能年齢の女性に対して使用する際には妊娠の確認と避妊の指導が必要である。』

【④ 強皮症】

<海外におけるガイドライン等>

Pellar RE, et al. Evidence-based management of systemic sclerosis: Navigating recommendations and guidelines. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Jun;46(6):767-774.[54]

Table : Comparison of guidelines and recommendations in systemic sclerosis に以下の記載あり。

- ・一般的な強皮症マネジメントとしては、免疫抑制療法(MTX、MMF もしくは CYC)を開始を推奨
- ・皮膚病変には、MTX、MMF、CYC、経口ステロイド、もしくはリツキシマブを開始し、維持投与は CYC、AZA もしくは MMF を推奨
- ・肺病変には、CYC、MMF を開始し、維持投与は CYC、AZA もしくは MMF を推奨

<日本におけるガイドライン等>

「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン：厚労省」[55]より引用した。

『CQ5 ミコフェノール酸モフェチルは有用か？シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)を皮膚硬化に対する治療の選択肢の1つとして提案する。推奨文：SSc-ILD に対してミコフェノール酸モフェチル(MMF)をCYCの代替療法として使用することを提案する。推奨度：2C』

【⑤ 混合性結合組織病】

「混合性結合組織病の診療ガイドライン（改訂第3版）：混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究班」[56]より引用した。

表35. 小児 MCTD の疾患活動性・臓器症状と治療選択

治療段階

- I 軽微な症状・軽度検査所見の異常、確定診断前の対症療法
NSAID(イブuproフェン、フルビプロフェン、ナイキサンなど)
(プレドニゾロン：10～20 mg/日(朝、分1)、漸減し維持量 5～10 mg/日)
- II 高熱の持続、関節炎、筋炎など定型的な小児 MCTD 発症時・再燃時症状
プレドニゾロン：15～20 mg/日(朝、分1)、漸減し維持量 5～10 mg/日
(メチルプレドニゾロンパルス療法：2クール、後療法：プレドニゾロン：15～20 mg/日(朝、分1)、漸減し維持量 5～10 mg/日)
- III 定型的症状に加え、①高熱の持続、②心膜炎・心筋炎、③胸膜炎、④低補体性腎炎やネフローゼ型腎炎、⑤肺高血圧症、など

寛解導入：メチルプレドニゾロンパルス療法：2クール＋シクロホスファミド・パルス療法*

*シクロホスファミド・パルス療法(短期コース)は、500 mg/m²(DIV)を月1回を計6回。

維持療法：プレドニゾロン：15～20mg/日(朝、分1)* +MMF 1g/日(朝・夕、分2)**

*漸減後、寛解維持：5～10 mg/日

**MMF は開始時には半量(0.5 g/日、分2)、3～5日のうちに腹痛や下痢がなければ常用量(1 g/日)に移行する。

註：小児期の発症例は8歳以降が多いので、この年齢層における標準量を示した。

成人期の混合性結合組織病(MCTD)に対するMMFについての記載

「他の免疫抑制薬(アザチオプリン以外は保険適応外)[推奨C]:アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルが用いられることがある。ただし、現時点で効果を示すエビデンスはない。」

小児期 MCTD に対する MMF についての記載

「小児期はたえず成長と発達を遂げている時期であることを理解し、また学業・進学などに支障が生じないように治療法や治療期間について配慮する。たとえば寛解導入療法でのステロイド薬投与では、プレドニゾロンの蓄積を避け、入院期間を短縮するため、メチルプレドニゾロン・パルス療法を導入する。寛解維持にはミコフェノール酸モフェチルを加え、ステロイド薬を少量にすることにより、ステロイド薬の長期投与に伴う副作用への配慮を行う。」

「初期治療としてプレドニゾロン(15～20 mg/日)の内服を行う。同時にミコ

フェノール酸モフェチル(MMF)を併用することもある。」

(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

本邦での臨床成績、使用実態について「医中誌」を用いて、「ミコフェノール酸モフェチル」で検索を行った。

結果、会議録レベルの報告、症例報告は多数見受けられたが原著としての報告はみとめなかった、いずれも MMF が有効であるとした報告であったため一部の会議録の記録を以下に記載した。

●齋藤 俊太郎ら、「ループス腎炎におけるミコフェノール酸モフェチルとタクロリムスの併用療法の有用性検討。」 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集. 2018;62 回:447.

●葉乃 彰ら、「抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎に合併した間質性肺炎にミコフェノール酸モフェチル(MMF)とタクロリムス水和物(TAC)の併用療法が奏功した一例。」 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集. 2018;62 回:814.

●梅田 愛ら、「当科の全身性エリテマトーデス患者におけるミコフェノール酸モフェチルの使用実績の検討。」 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集. 2018;62 回:736.

●藤木 陽平ら、「多発性筋炎・皮膚筋炎 5 従来治療に加えミコフェノール酸モフェチルとリツキシマブを併用した抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎合併急速進行性間質性肺炎の治療効果の 8 例の検討。」 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集. 2018;62 回:557.

●島田 浩太ら、「全身性エリテマトーデス 194 例における免疫抑制療法の 5 年後 ヒドロキシクロロキン・ミコフェノール酸モフェチルはステロイド量を減量できたか?」 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集. 2018;62 回:469.

●中垣 孝規ら、「ステロイドとミコフェノール酸モフェチル(MMF)の併用療法で寛解導入を行った ANCA 関連血管炎 4 例の検討。」 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集. 2017;61 回:679.

●浅子 来美ら、「当院における全身性エリテマトーデスに対するミコフェノール酸モフェチルの使用実態。」 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集. 2018;62 回:742.

●川添 麻衣ら、「全身性エリテマトーデスにおけるミコフェノール酸モフェチルの有効性の検討。」 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集. 2018;62 回:738.

●松島 秀幸ら、「頻回に再発する全身性エリテマトーデスの血球減少症にミコフェノール酸モフェチルが有効であった一例。」 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集. 2017;61 回:733.

- 山口 賢一ら, 「急速に皮膚硬化が進行した小児全身性強皮症女児例に対しリツキシマブとミコフェノール酸モフェチルの併用は奏功した。」 日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集. 2018;28回:108.
- 佐野 友紀ら, 「ミコフェノール酸モフェチルを治療に用いた抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎関連間質性肺炎の一例。」 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集. 2017;61回:753.
- 金井 大輔. 「挙児希望のある神経精神ループス(NPSLE)に対してミコフェノール酸モフェチルで奏功した 1 例。」 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集. 2018;62回:809.
- 河野 肇. 「全身性エリテマトーデスにおけるミコフェノール酸モフェチルとヒドロキシクロロキンを用いたステロイド減量戦略。」 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集. 2018;62回:882(1-13)

(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>

これまで前述した記載事項をまとめると、

- ・既に多くの Clinical Trial で MMF の忍容性と有効性が確認されている。
- ・対象疾患は稀少疾患が多いため GRADE 法に基づいたエビデンスのあるガイドラインは不足しているが、Expert Opinion としての recommendation は十分に報告されていると判断した。
- ・臓器移植領域では、国内外ともに 1st Line で使用されており、既に本邦においても、20 年近くの使用経験が蓄積されている。

・MMF は忍容性が高く、治療抵抗性のリウマチ性疾患に対して高価な生物学的製剤を使用する前に使用することで医療費の抑制も期待できる。

であることが明白に示されている。

以上の理由から、要望効能・効果とも治療抵抗性の以下リウマチ性疾患

- ①全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症〈旧 Wegener 肉芽腫症〉、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〈旧 Churg-Strauss 症候群〉、高安動脈炎）、②全身性エリテマトーデス（SLE）、③多発性筋炎、皮膚筋炎、④強皮症、⑤混合性結合組織病、および難治性リウマチ性疾患において妥当と考えられる。

<要望用法・用量について>

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。

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。

Clinical Trial でも採用されている用量であり、またすでに承認されているループス腎炎に対する用量が妥当と判断し、上記要望用法・用量を設定した。

<臨床的位置づけについて>

治療抵抗性のリウマチ疾患を対象に使用するため、申請した適応疾患に対する標準的治療（副腎皮質ステロイド薬など）でも改善しない症例に対して、免疫抑制薬として MMF の使用を考慮し、なおも改善しない症例に対して生物学的製剤の使用を検討する。これにより高価な生物学的製剤の使用を抑え、医療費の抑制につながることを期待される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

以下の理由と、上述した国内外の文献報告及び国内使用実態調査（（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）の結果より、更なる臨床試験は必要無いと判断した。

- ・発売 20 年となるセルセプトの蓄積された安全性・忍容性について移植・ループス腎炎の市販後調査（PMS）等がエビデンスの一部となりえる。

- ・投与時に問題となる安全性については、国内外移植領域において成人・小児共に長期使用のデータがある。

- ・ループス腎炎においては国内公知申請での適応追加後、安全性の評価の為 PMS が実施されており 2020 中に結果が公表される見込みである。

- ・「（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」に記載した通り、現在のセルセプト適応外処方も「生命に重大な影響がある疾患」での治療抵抗性症例に生命維持の為、処方されている状況である。

5. 備考

--

6. 参考文献一覧

- 1) 注射用エンドキサン®、エンドキサン®錠 添付文書
- 2) Yates M, et al. Validation of the EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis by disease content experts. RMD Open. 2017 Jun 15;3(1):e000449.
- 3) Ntatsaki E, BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford). 2014 Dec;53(12):2306-9.

- 4) Gordon C, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology* (Oxford, England). 2018;57(1):e1-e45.
- 5) Giancane G, et al. The PRINTO evidence-based proposal for glucocorticoids tapering/discontinuation in new onset juvenile dermatomyositis patients. *Pediatric rheumatology online journal*. 2019;17(1):24
- 6) Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K, et al. BSR and BHRP guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology* (Oxford, England). 2016;55(10):1906-10.
- 7) Silva F, et al. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement--a prospective, open-label pilot trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(3):445-53
- 8) Han F, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *American journal of nephrology*. 2011;33(2):185-92.
- 9) Hiemstra TF, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *Jama*. 2010;304(21):2381-8.
- 10) Hu W, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Apr;23(4):1307-12.
- 11) Jones RB, et al ; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2019 Mar;78(3):399-405.
- 12) Langford CA, et al. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2004 Apr 15;51(2):278-83.
- 13) Shinjo SK, et al. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. *Clinical rheumatology*. 2007;26(11):1871-5.
- 14) Goel R, et al. Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis. *Clinical rheumatology*. 2010;29(3):329-32.
- 15) Tamirou F, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(3):526-31.
- 16) Ginzler EM, et al; ALMS Group. Nonrenal disease activity following

mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):211-21.

17) Karim MY, et al. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2002;41(8):876-82

18) Bijl M, et al. Mycophenolate mofetil prevents a clinical relapse in patients with systemic lupus erythematosus at risk. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(6):534-9.

19) Gaubitz M, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus*. 1999;8(9):731-6

20) Yahya F, et al. Open label randomized controlled trial assessing the efficacy of mycophenolate sodium against other conventional immunosuppressive agents in active systemic lupus erythematosus patients without renal involvement. *International journal of rheumatic diseases*. 2013;16(6):724-30

21) Merrill JT, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(1):222-33.

22) Majithia V, et al. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2005;44(3):386-9.

23) Rouster-Stevens KA, et al. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis care & research*. 2010;62(10):1446-51.

24) Derk CT, et al. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48(12):1595-9.

25) Mendoza FA, et al. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *The Journal of rheumatology*. 2012;39(6):1241-7.

26) Stratton RJ, et al. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2001;40(1):84-8.

27) Vanthuyne M, et al. A pilot study of mycophenolate mofetil combined to intravenous methylprednisolone pulses and oral low-dose glucocorticoids in severe early systemic sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology*.

2007;25(2):287-92

28) Nihtyanova SI, et al. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis--a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007;46(3):442-5.31

29) Tashkin DP, et al; Sclerodema Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016 Sep;4(9):708-719.

30) Volkman ER, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jul;69(7):1451-1460.[29]

31) Cheta J, Rijhwani S, Rust H. Scleroderma Renal Crisis in Mixed Connective Tissue Disease With Full Renal Recovery Within 3 Months: A Case Report With Expanding Treatment Modalities to Treat Each Clinical Sign as an Independent Entity. *Journal of investigative medicine high impact case reports*. 2017;5(4):2324709617734012.

32) Biswas A, Ataya A, Salgado JC, Chandrasekharan S, Machuca TN, Emtiazjoo AM. A 42-Year-Old Woman With Anemia, Shock, and Ischemic Stroke After Lung Transplantation. *Chest*. 2017;151(3):e63-e8.

33) Oldham JM, Lee C, Valenzi E, Witt LJ, Adegunsoye A, Hsu S, et al. Azathioprine response in patients with fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Respiratory medicine*. 2016;121:117-22.

34) Gorospe EC. Chronic diarrhoea from mycophenolate mofetil-induced colitis. *BMJ case reports*. 2012;2012.

35) Bandelier C, Guerne PA, Genevay S, Finckh A, Gabay C. Clinical experience with mycophenolate mofetil in systemic autoimmune conditions refractory to common immunosuppressive therapies. *Swiss medical weekly*. 2009;139(3-4):41-6.

36) Yates M, et al. Validation of the EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis by disease content experts. *RMD open*. 2017;3(1):e000449.

37) Hampson LV, et al. Elicitation of expert prior opinion: application to the MYPAN trial in childhood polyarteritis nodosa. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120981

38) Fanouriakis A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-45

39) Huber AM, et al. Consensus treatments for moderate juvenile

- dermatomyositis: beyond the first two months. Results of the second Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus conference. *Arthritis care & research*. 2012;64(4):546-53.
- 40) Enders FB, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(2):329-40.
- 41) Xiao Y, et al. Mycophenolate mofetil for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(2):CD010242.
- 42) Volkman ER, et al. Managing systemic sclerosis-related interstitial lung disease in the modern treatment era. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017;2(2):72-83 (文献ダウンロード不可 : <https://journals.sagepub.com/doi/10.5301/jsrd.5000237>)
- 43) [Oxford Textbook of Rheumatology 4th ed.] R.A.Watts. et. al. 2013. OXFORD UNIVERSITY PRESS
- 44) Textbook of Pediatric Rheumatology 7th ed. 2016
- 45) Up To Date 2019:Treatment and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma)
- 46) リウマチ病学テキスト (日本リウマチ学会編) 改訂第2版 リウマチ病学テキスト (日本リウマチ学会編) 改訂第2版. 2016. 公益財団法人 日本リウマチ財団 教育研修委員会 編. 一般社団法人 日本リウマチ学会 生涯教育委員会 編. 診断と治療社.
- 47) 分子標的/Bio 時代のリウマチ・膠原病治療ストラテジー. 文光堂 2015.
- 48) Yates M, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1583-94.
- 49) 「血管炎症候群の診療ガイドライン (2017年改訂版)」
〈日本循環器学会、日本医学放射線学会、日本眼科学会、日本胸部外科学会 日本血管外科学会、日本小児科学会 日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会、日本腎臓学会、日本病理学会、日本脈管学会、日本リウマチ学会、厚生労働省、難治性疾患政策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班 作成〉
- 50) 「ANCA 関連診療ガイドライン 2017」
〈厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)、[難治性血管炎に関する調査研究班](#) 有村 義宏、難治性腎疾患に関する調査研究班 丸山 彰一、びまん性肺疾患に関する調査研究班 本間 栄〉
- 51) 「全身性エリテマトーデスの診療ガイドライン 2019」
〈厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する研究班 日本リウマチ学会〉
- 52) Aggarwal R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European

League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):792-801.

53) 「多発性筋炎・皮膚筋炎治療ガイドライン（診断と治療社）」

〈厚生省自己免疫疾患に関する調査研究班多発性筋炎・皮膚筋炎分科会、日本リウマチ学会、日本皮膚科学会、日本神経学会〉

54) Pellar RE, et al. Evidence-based management of systemic sclerosis: Navigating recommendations and guidelines. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Jun;46(6):767-774.

55) 「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」
日皮会誌：126（10），1831-1896，2016

56) 「混合性結合組織病の診療ガイドライン（改訂第3版）」

〈混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究班〉