

(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；日本呼吸器学会、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
	会社名	中外製薬株式会社
	国内関連学会	関連する学会を挙げてください (日本皮膚科学会) (選定理由) 基礎疾患である強皮症を診療対象とするため
	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。)	強皮症に伴う間質性肺疾患の増悪抑制、改善
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	成人: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。
	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 <u>15,000</u> 人          &lt;推定方法&gt;          平成 27 年度末時点で厚生労働省が公開している全身性強皮症としての指定難病受給者数は 30,786 人であり、          (www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai.../0000145655.pdf)、軽症例や未診断例を含めると 3.5 万人以上と推測される。また、厚生労働省研究班で作成した「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」によると、間質性肺疾患の頻度は 50~60%と記載されている(文献 1)。したがって、わが国における間質性肺疾患を有する全身性強皮症患者数は、少なく見積もっても 15,000 人となる。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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)</li> <li>・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</li> <li>・ループス腎炎</li> </ul> <p>1. 腎移植の場合</p> <p>○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。</p> <p>○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。</p> <p>小児:通常、ミコフェノール酸モフェチルとして 1 回 300~600mg/m<sup>2</sup> 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>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。</p>

	<p>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/m<sup>2</sup>を1日2回12時間毎に食後経口投与する。</p> <p>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 type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input checked="" 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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>過去の疫学研究から、全身性強皮症患者の死因として間質性肺疾患が最も多く、死因に占めるその割合は増加傾向にあり (文献 2)、生命に重大な影響を及ぼす疾患である。日本人を対象とした研究では、間質性肺疾患を有する全身性強皮症患者のうち、約 1/3 が酸素療法を必要とする呼吸不全まで進行し、ほぼ全員が死亡している (文献 3)。一方、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の病態は組織の過剰な線維化による不可逆的な肺構造の破壊であるため、死に至らなくても呼吸困難による制限などにより日常生活に著しい悪影響を及ぼす。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>米国で実施された間質性肺疾患を有する全身性強皮症 (SSc-ILD) 患者 158 例を組み入れたプラセボ対照ランダム化比較試験 (SLS) により、経口シクロホスファミド (CYC) 2mg/kg の 1 年間内服が、プラセボに対して努力肺活量 (FVC) 低下を 2.5% 抑制する効果が示されている (文献 4)。CYC はアルキル化剤に分類される抗悪性腫瘍剤で、国際がん研究機構 (IARC) によるステートメントによると、総投与量が増えると白血病や膀胱癌など発癌リスクを上げることが示されており (グループ 1) (文献 5)、1 年を越えた CYC 内服は推奨されていない。そのため、この試験では CYC 投与期間を 1 年間に限定し、中止後 1 年間の後観察をしている。結果的に、CYC の 1 年間投与により得られた FVC 低下抑制効果は、中止 1 年後に</p>

	<p>消失した(文献6)。その他の比較試験の結果も合わせて検討され、欧州、日本、英国のレコメンデーション/ガイドラインではSSc-ILDに対する治療の第一選択肢としてCYCが推奨されている(文献1、7、8)。また、日本、英国など一部のガイドラインでは、CYCの代替療法としてミコフェノール酸モフェチル(MMF)の使用が提案されていた。</p> <p>従来欧米での実診療においては、CYCの毒性に対する強い懸念と後述のような理由から、高い科学的エビデンスがないにもかかわらずエキスパートの多くがSSc-ILDに対してMMFを広く用いていた。すなわち、ループス腎炎において、CYCとMMFは同等の有効性が示され、ガイドラインでも並列に扱われていること(文献9-11)MMFは移植領域で長年の使用経験から発癌リスクがきわめて低いこと(文献12、13)、これまでSSc-ILDに対するMMFの効果を検討した履歴的研究やオープン試験が複数実施され(文献14-16)、それらを対象としてメタ解析でMMF投与がFVC低下を抑止し、SSc-ILDを安定化させるとともに、高い安全性が示されていること(文献17、18)などである。</p> <p>近年、米国でSSc-ILD患者142例を対象として、経口CYCとMMFを比較するランダム化比較試験(SLS-II)が実施された(文献19)。この試験では経口CYCとプラセボを比較したSLSと同じエントリー基準を用い、CYC群では2mg/kgを目標用量として1年間、その後1年間は無治療、MMF群では3g/日を目標用量として2年間継続投与した。結果は、CYC群とMMF群の2年間のFVC変化は同等であったが、重篤な有害事象はMMF群でCYC群に比べ有意に少なかった。SLSとSLS-IIの統合解析では、ベースラインの背景因子をマッチさせるとMMFはプラセボに対して有意にFVC低下を抑制することが示された(文献20)。これらの結果から、MMFとCYCはいずれもSSc-ILDの進行を阻止するものの、忍容性の面からはMMFの優れた有用性が示された。また、SLSとSLS-IIの統合解析ではMMFはSScの主要徴候であるILD、皮膚硬化の進行をプラセボ群に比べて統計学的に有意に改善する結果が示された(文献S1)。また、MMF投与は息切れ、機能障害、生活の質を反映する患者報告アウトカムの改善(文献S2)、高解像度CT(HRCT)でのすりガラス影、線維化陰影の正常化が報告されている(文献S3)。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を)	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可                      <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>

含む) 収集への協力	
備考	移植における拒絶反応の抑制以外の効能が承認されている国はないが、欧州、北米、南米、アジアでは類薬（ミコフェノール酸）を含めてジェネリックが広く普及しており、日本とドイツを除いて全身性強皮症に対する使用は保険償還されている。

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。)	<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]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
英国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名 (企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	

		備考	
	豪州	販売名（企業名）	
		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記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	米国	ガイドライン名	臨床試験結果に基づく全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に対する治療推奨
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に対するファーストライン治療薬
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし
		ガイドラインの根拠論文	Roofeh D A et al. J Scleroderma Relat Disord. 2020;5(2S):61-7 (文献 S4)
		備考	
	欧州	ガイドライン名	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の検出と治療のエビデンスの基づいた欧州コンセンサスステートメント
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に対するファーストライン治療薬
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし
		ガイドラインの根拠論文	Hoffmann-Vold AM et al. Lancet Rheumatol. 2020;2:e71-e83 (文献 S5)
		備考	
	独国	ガイドライン名	
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)			

		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	エキスパートによる全身性強皮症のコン センサス治療アルゴリズム
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に対す るファーストライン治療薬、維持療法薬 全身性強皮症に伴う皮膚硬化に対するフ ァーストラインまたはセカンドライン治 療薬
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	記載なし
		ガイドライン の根拠論文	Fernandez-Codina A et al. Arthritis Rheumatol. 2018;70:1820-8 (文献 S6)
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン	

	の根拠論文	
	備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

##### 1) 国外

PubMed を用いて、以下のキーワードで検索を行った（2017年8月21日）。  
(systemic sclerosis OR scleroderma) AND mycophenolate

得られた115件の文献のうち、群間比較を行っている文献を4件抽出した。

##### 2) 日本

医中誌で検索を試みたが、無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献は認められなかった（2017年8月21日）。

<海外における臨床試験等>

##### ・ Panopoulos ST et al. Lung. 2013; 191: 483-9 (文献 14)

ギリシャの単施設で、MMF（3例）またはミコフェノール酸塩（7例）を1年間以上投与されたSSc-ILD患者10例（1.5gで開始し、8例は2g以上まで増量）と、経口CYCを投与されたSSc-ILD患者10例（平均投与量90mg、性、年齢、FVCをマッチ）とを履歴的に比較した。投与開始1年後および2年後の時点で、FVC（ $79.0 \pm 12.5 \rightarrow 80.2 \pm 8.1 \rightarrow 81.2 \pm 11.4$  vs  $77.3 \pm 12.5 \rightarrow 79.7 \pm 10.3 \rightarrow 82.5 \pm 12.9$ ）、全肺気量（TLC）（ $71.5 \pm 16.1 \rightarrow 74.3 \pm 10.8 \rightarrow 71.8 \pm 13.0$  vs  $64.7 \pm 14.9 \rightarrow 68.6 \pm 16.0 \rightarrow 66.1 \pm 15.5$ ）、肺拡散能（DLco）（ $56.8 \pm 12.0 \rightarrow 55.2 \pm 9.9 \rightarrow 50.6 \pm 8.5$  vs  $53.1 \pm 14.3 \rightarrow 56.4 \pm 13.5 \rightarrow 56.3 \pm 6.7$ ）でいずれもMMF/ミコフェノール酸投与群とCYC投与群の2群間に差はみられなかった。経過中に間質性肺疾患の増悪、入院、死亡はみられなかったが、MMF群1例で下気道感染症、CYC群4例で脱毛、白血球減少、無月経、下気道感染症がみられた。

##### ・ Tashkin DP et al. Lancet Respir Med. 2016; 4: 708-19 (文献 19)

米国14施設で、SSc-ILD患者を対象に、多施設共同二重盲検群間比較試験が行われた。MMF群はMMFの投与目標用量を1回1,500mg、1日2回内服とし24ヶ月投与、CYC群は経口CYCの投与目標用量を2mg/kgとして12か月内服の後、プラセボを12か月内服した。

142例が試験に組み入れられ、126例が主要評価項目の解析対象集団とされた。主要評価項目である投与開始24か月後におけるFVCのベースラインからの変化量は、MMF群+2.19%、CYC群+2.88%で、両群間で統計学的な有意差はなかった。一方、死亡はMMF群で5例（7%）、CYC群で11例（15%）みられ、ほとんどは間質性肺疾患の進行による呼吸不全死であった。

有害事象については、白血球減少が 34 例 [MMF 群 4 例 (6%)、CYC 群 30 例 (41%) ]、血小板減少が 4 例 [MMF 群 0 例 (0%)、CYC 群 4 例 (5%) ] 認められ、いずれも MMF 群で少なかった。試験期間中の脱落は MMF 群で 20 例 (29%)、CYC 群で 32 例 (44%) と MMF 群で有意に少なかった。脱落までの期間も、MMF 群で CYC 群に比べて有意に長かった。

• Shenoy PD et al. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18: 123 (文献 15)

インドの単施設で、SSc-ILD 症例を対象に、MMF (3g を目標に忍容性の維持できる最大用量) または月 1 回の CYC 間欠的静脈投与 (600mg/m<sup>2</sup>、上限 1200mg) を計 6 回投与した際の有効性をヒストリカルに比較した。治療開始前と比べた 6 か月後の FVC 変化を 2 群間で比較すると、MMF 群 34 例で +6.07%、CYC 群 23 例で +10.84% であった。6 ヶ月間の FVC は、どちらの群でも投与前にくらべ統計学的に有意に増加していたが、2 群間で統計学的な有意差はみられなかった。6 ヶ月の経過中に間質性肺疾患の増悪、入院、死亡はみられなかったが、MMF 群 4 例 (12%)、CYC 群 9 例 (39%) で下気道感染症がみられた。

• Owen C et al. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34 suppl 100: 175-6 (文献 16)

オーストラリアの多施設コホートに登録されている全身性強皮症患者のうち、合併する間質性肺疾患に対して 3 ヶ月以上 MMF またはアザチオプリン (AZA) で治療された 71 例 (MMF 群 22 例、AZA 群 49 例) を対象とした履歴的研究。経時的な呼吸機能検査が実施された 47 例で FVC の変化を検討したところ、MMF を投与された 18 例では、治療開始 1 年前の FVC 絶対量が 2.50L であったが治療開始時には 2.12L と進行性で、MMF 開始後 1 年後 2.13L、2 年後 2.17L、3 年後 2.25L と FVC 低下を阻止する効果が観察された。一方、AZA を投与された 29 例では投与前から投与開始時、開始後 3 年まで FVC の有意な変化はなかった。1 年以内に中止に至った例は MMF 群で 4/22 例 (18%)、AZA 群で 13/49 例 (27%) で、両群共に消化器症状が主な中止理由であった。

• Highland KB et al. *Lancet Respir Med.* 2021;9:96-106 (文献 S7)

SSc-ILD を対象としたニンテダニブの第 III 相プラセボ対象無作為化比較試験のサブグループ解析。無作為化された 576 例のうち 279 例 (49%) が組み入れ前 6 か月以上安定用量の MMF の投与を受けていた。主要評価項目である 52 週の調整 FVC 変化量は、プラセボ群 MMF 非使用例では -119.3mL、プラセボ群 MMF 使用例では -66.5mL と MMF 使用例で FVC 低下が抑制されていた。また、ニンテダニブ群 MMF 非使用例は -63.9mL、ニンテダニブ群 MMF 使用例は -40.2mL で、MMF 前使用の有無に関わらずニンテダニブの FVC 低下抑制効果が示されたとともに MMF とニンテダニブの相加効果が示唆された。MMF 使用の有無でニンテダニブの安全性に差はなかった (ICH-GCP 準拠の臨床試験)。

＜日本における臨床試験等※＞  
情報なし。

※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

1) Tzouveleakis A et al. *Pulm Med.* 2012; 2012: 143637 (文献 17)

SSc-ILD に対する MMF またはミコフェノール酸塩の有用性を検討した研究のメタ・アナリシス。システマティックレビューにより、論文検索で得られた 17 論文から治療前後の呼吸機能の変化が評価可能な 6 論文 (1 論文は前向き試験) を抽出し、さらに筆者らの施設の 10 例の履歴的データを加えた 69 例を対象とした。治療前後の FVC 変化は +1.48 (95%信頼区間 -2.77~5.72、 $p = 0.49$ )、DLco 変化は -0.83 (95%信頼区間 -4.75~3.09、 $p = 0.93$ ) と統計学的な増悪はなく、投与期間中に肺機能は安定していた。安全性は良好で、重篤な有害事象の報告はなかった。悪心で 2 例が中止、*Aspergillus terreus* による肺感染症が 1 例でみられたが、入院を必要とせずミコフェノール酸塩中止と抗真菌薬の投与により治癒した。

2) Omair MA et al. *PLoS One* 2015; 10: e0124205 (文献 18)

SSc の間質性肺疾患または皮膚硬化に対して MMF の有効性を検討した論文のメタ・アナリシス。キーワード検索でヒットした 617 件のうち 21 研究を対象とした。合計 487 例が MMF の投与を受け、投与期間中に 18 例が死亡、90 件の致死的でない有害事象が観察された。非致死性の有害事象として、消化管障害が 43 件 (47.7%)、感染症が 34 件 (38%)、血球減少が 6 件 (7%)、悪性腫瘍が 2 件 (2%) みられた。MMF 中止率は 8-40% で、1 年後の継続率は 72-79% であった。評価項目は様々であったが、7 つの観察研究で間質性肺疾患の改善または安定化が示されていた。

3) Giacomelli R et al. *Rheumatol Int.* 2017; 37: 853-63 (文献 21)

*Interstitial lung disease in systemic sclerosis: current and future treatment.*

Mycophenolate mofetil の項に「MMF はリンパ球増殖抑制薬であるが、SSc-ILD 治療薬として CYC より安全で毒性の少ない代替療法である。複数のケースシリーズ、対照群のない研究に加えてメタ・アナリシス 2 報によれば、SSc-ILD 患者において MMF の安全性と有効性が報告されている。また最近、SSc-ILD 患者に対して、MMF を 2 年間または CYC を 1 年間投与する研究 (SLS-II) が行われた。その結果、MMF 群、CYC 群ともに、投与前に測定された肺機能検査値に比べ、2 年間の研究期間後に有意な改善を認めたことが報告された。また、MMF 群では、CYC 群に比べて忍容性が高く毒性も少なかった。ただし、この研究では、“24 か月の治療で、CYC に比べ MMF がより高い有効性を示す”

という仮説は検証されなかった。これら結果から、CYCとMMFは、ともに進行性SSc-ILDに臨床的に有用であること、また、忍容性及び毒性プロファイルからMMFの方が使用しやすい可能性があること、が示された。最後に、Owenらは、肺機能が低下したSSc-ILD症例において、MMF治療は36か月間まで臨床的に肺機能を安定させ、AZA治療と比べて早期の副作用が少なかったことを示している。」と記載されている。

4) Schoenfeld SR & Castellino FV. *Ther Adv Respir Dis.* 2017; 11: 327-40  
(文献 22)

Evaluation and management approaches for scleroderma lung disease.

Current therapies の項に「MMFはSSc-ILD治療の選択肢として、良好な安全性プロファイルを持つ治療薬として認識されるようになった。多施設二重盲検ランダム化比較試験SLS-IIでは、SSc-ILDに対して、MMFの2年間投与と、経口CYCの1年間投与に引き続くプラセボ1年間投与とを比較した。142例が無作為化され、一次エンドポイントは2年間のFVC変化であった。MMF群における2年間のFVC変化は、CYC群に比べて非劣性であった。MMF群での脱落、さらに体重減少や白血球減少、血小板減少などの有害事象は、CYC群に比べて統計学的に有意に少なかった。全体として、MMFとCYCは共にSSc-ILDに対して有効であるが、MMFはCYCより副作用が少なく、SSc-ILDに対するファーストライン治療として妥当である。」と記載されている。

5) Doyle TJ & Dellaripa PF. *Chest.* 2017 May 25. pii: S0012-3692(17)30963-7. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.015. [Epub ahead of print] (文献 23)

Lung Manifestations in the Rheumatic Diseases.

Treatment Strategies: Present and Future の項に「進行性または広範囲のSSc-ILD (FVCが10%以上低下またはDLcoが15%以上低下) に対して、履歴的研究と2つの前向き介入試験の結果から、経口CYCとMMFの中等度の効果が示されている。SLS-IIで示された高い忍容性と毒性の低さから、MMF(3g/日以下)がファーストライン、6-9ヶ月のCYC治療とそれに引き続くMMFまたはAZAの維持療法はもう一つの選択肢である。」と記載されている。

6) Volkmann ER et al. *J Scleroderma Relat Dis.* 2017; 2: 72-83 (文献 24)

Managing systemic sclerosis-related interstitial lung disease in the modern treatment era.

Mycophenolate の項に「SSc-ILD治療薬として、リスク-ベネフィットバランスについて明確な結論に達してないCYCに対して、MMFは多くのSSc-ILDを治療する医師にとってファーストラインの治療となる。MMFの履歴的研究、前向き観察研究、最近発表された無作為化比較試験(SLS-II)で精力的に研究され、SSc患者での高い忍容性が示されている。」

7) Expert Opin Orphan Drugs. 2016; 4(1): 31-47 (文献 25).

Treatment of Rapidly Progressive Systemic Sclerosis: Current and Futures Perspectives.

#### 4. TREATMENT OF RAPIDLY PROGRESSIVE SSc

##### 4.2 Mycophenolate mofetil (MMF)

の項に、「SSc (強皮症) 関連の間質性肺疾患に対する MMF の評価については、きちんとした臨床試験の形はとっていないものの、いくつかの研究が報告されている。その研究によれば、MMF の (少なくとも 1 年以上の) 長期治療を受けている患者の大部分では肺機能の安定化がみられる、と示唆されている。しかしながら、MMF と CYC を比較した研究では、どちらも肺機能を十分安定化させるものの、MMF 投与例では CYC でみられなかった 2 年後の肺機能の劣化が認められた。この結果から、SSc 関連の間質性肺疾患の治療薬として、MMF が CYC の代替治療となるにはまだ十分なエビデンスが得られていない、と結論付けている。SSc 関連の間質性肺疾患に対して、MMF と CYC を比較した前向き臨床試験 (SLS II スタディ) の結果がもう間もなく出てくる予定である」との記載がある。

8) Ann Am Thorac Soc. 2016 Nov; 13(11): 2045-2056 (文献 26).

Treatment of Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Review of Existing and Emerging Therapies.

##### Future Consideration/ Maintenance Therapy

の項に「現在進行中の SLS II 長期罹患・転帰研究における第一報では、米国における SSc 治療施設において、MMF は維持療法に用いる薬剤の 1 つであることが示唆されている。我々のおこなった長期フォローアップ研究においては、治療に反応したうち約 70% の症例で研究薬投与終了後に MMF が投与されたのに対して、AZA (アザチオプリン) が投与されたのはわずか 3% であった。現在、この研究の無作為化から最長 5 年までのデータを採取しているところである。その結果が得られれば、SSc に伴う間質性肺疾患の維持療法に占める MMF の役割についてより深く考察することができる、と考えている。」との記載がある。

9) Ueda T et al. Respir Invest 2018; 56: 14-20 (文献 S8)

Mycophenolate mofetil as a therapeutic agent for interstitial lung diseases in systemic sclerosis

本レビューの中では SSc-ILD における MMF のエビデンスを紹介し、Conclusion の中で「進行性リスクを有する SSc-ILD では MMF がファーストライン治療として推奨される」と記載されている。

1 0) Cottin V, Brown KK. *Respir Res.* 2019; 20: 13 (文献 S9)

Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD)

Abstract/Conclusion の項目

「SSc-ILD は全例が進行するわけではないが、進行例では免疫抑制薬 (CYC または MMF) が用いられる」と記載されている。

1 1) Das A et al. *Expert Rev Respir Med.* 2019; 13: 357-67 (文献 S10)

Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD)

Expert commentary の項目で「無作為化比較試験のエビデンスの強さから

SSc-ILD のファーストライン治療として CYC または MMF が推奨される。CYC は MMF より強いエビデンスが存在するが、薬剤毒性からその長期使用は禁じられている。一方、MMF は CYC と同様の有効性があり、かつ安全性が高い」と記載されている。さらに、Five-year view の項目では「MMF は良好な忍容性からファーストチョイスであり、それを基礎とした抗線維化薬、生物学的製剤、血管を標的とした治療薬の開発が進行している」との記載がある。

1 2) Roofeh D et al. *Curr Opinion Rheumatol.* 2019; 31: 241-9 (文献 S11)

Management of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease

Our Treatment Practice の項目で「臨床的な SSc-ILD に対して、まず MMF3g/日 を目標用量として治療を開始する。忍容性に問題がある場合は、悪心を減らすために食事と一緒に服用することを推奨する。それでも継続困難な場合はミコフェノール酸 720mg、1 日 3 回への変更を勧める」との記載がある。

1 3) Distler O et al. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019; 15: 1009-17 (文献 S12)

Current and future perspectives on management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease

Current treatment of SSc-ILD の項目で「最近の呼吸器内科医と膠原病内科医による Delphi 法による検討ではファーストライン治療としての MMF 使用が広く支持されている」との記載がある。

1 4) Yamasaki Y, Kuwana M. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020; 16: 547-60 (文献 S13)

Nintedanib for the treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease

Article highlights の項目で「非特異的な免疫抑制薬 CYC と MMF が SSc-ILD のファーストライン治療である」との記載がある。

1 5) Wijsenbeek M, Cottin V. *N Engl J Med.* 2020; 383: 958-68 (文献 S14)

Spectrum of Fibrotic Lung Diseases

Management の項目で「IPF を除く線維化を伴う ILD では免疫修飾療法が適応と

なり、通常はファーストライン治療となる。しかしながら、SSc-ILD とサルコイドーシス以外はこのアプローチを支持するエビデンスが乏しい」との記載がある。一方、図 3 の中で SSc-ILD では免疫修飾療法として CYC、MMF、トシリズマブが記載されている。

1 6) Perelas A et al. Lancet Respir Med. 2020; 8: 304-20 (文献 S15)

#### Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease

Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease の項目に、「古典的な免疫抑制薬の CYC と MMF が治療の中心で、分子標的療法や抗線維化薬を追加する」、さらに Treatment recommendations では「抗線維化薬と免疫抑制薬の使い分けに関するデータはないが、進行例では線維化パターンが中心の例ではニンテダニブ、より炎症フェノタイプでは CYC または MMF がファーストライン治療として考慮する」と記載されている。

### (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>

1) Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5<sup>th</sup> edition, Saunders; 2010/5/20 (文献 27)

#### 58. Infiltrate and interstitial lung diseases/Treatment

「いくつかの後ろ向き研究により MMF の使用が支持されているが、コントロールスタディは行われていない。」との記載がある。

2) Scleroderma -From Pathogenesis to Comprehensive Management, Second edition. Springer; 2016/11/17 (文献 28)

#### Part 5. Pulmonary Manifestations and Management

Conclusion の項に「現時点のデータからは、月 1 回の経静脈的 CYC 投与を 6~12 ヶ月行い、その後に MMF (または AZA) にスイッチして維持療法として数年間継続することを推奨する。維持療法の期間に関する臨床試験はないが、MMF または AZA は少なくとも 2 年間継続することを推奨する。SLS-II の論文化が待たれるが、現状で入手可能なデータからも臨床的に進行が予測される例に MMF をファーストライン治療の代替療法として提案する。」との記載がある。

3) Harrison's Principles of Internal Medicine Self-Assessment and Board Review, 19th Edition, McGraw-Hill Education / Medical; 2017/1/11 (文献 29)

#### 382. Systemic Sclerosis (Scleroderma) and Related Disorders

DISEASE-MODIFYING THERAPY: IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS の項に「CYC の経口、あるいは間欠的静脈投与は SSc-ILD の進行を安定化させ、場合によっては 1 年後の肺機能や高解像度 CT (HRCT) 所見を改善する。呼吸器症

状や皮膚硬化が改善することもある。これら有益な効果は、中止により減弱する。CYCによる有益性と、骨髄抑制、日和見感染症、出血性膀胱炎と膀胱癌、早期卵巣不全、発癌などの毒性とを天秤にかけることが必要である。MMFによる治療は、比較群のない試験で皮膚硬化を改善し、忍容性が高いことが示されている。」と記載されている。

#### 4) UpToDate (文献 30)

##### Treatment and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma)

Initiating Therapy の項に「SSc-ILD の理想的な治療法は確定していない。現状でのエビデンスによれば、呼吸苦を有する、または進行が予測される SSc-ILD に対して免疫抑制療法の導入が勧められる。CYC に匹敵する効果とより優れた安全性プロファイルからは、MMF が推奨される。」との記載がある。

また、Choice of Agent の項に「免疫抑制剤を投与することを決断した場合、CYC よりも MMF の使用を勧める。その理由は、有効性が同等で、副作用は MMF の方が少ないというエビデンスがあるからである。これらの結果は SLS-II によって示されている。この研究では、(1) FVC 予測値が 45~80%、(2) Mahler Baseline Dyspnea Index がグレード 2 以上の労作時呼吸困難を有し、(3)胸部 HRCT において網状影の有無いかんに関わらずスリガラス陰影を呈し、(4) レイノー現象を除いて、全身性強皮症による初発症状の出現から 7 年以内、のエントリー基準を満たした SSc-ILD の症例 142 例を対象に実施された。研究参加者は MMF1 回 1500 mg を 1 日 2 回 24 か月投与、または経口 CYC を 1.8 から 2.3 mg/kg まで漸増し 12 ヶ月投与、その後はプラセボを 12 ヶ月投与のいずれかの群に割り付けされた。いずれの群においても、治療開始 24 か月後に補正 FVC のベースラインからの改善が認められ、MMF 群では 2.19% (95%信頼区間 0.53-3.84)、CYC 群では 2.88% (95%信頼区間 1.19-4.58) であった。しかし、両群間で有意な差は認められなかった。呼吸困難については、両群ともに改善した。MMF は CYC に比べて治療脱落までの期間が長かったこと、白血球減少および血小板減少の発現が少なかったことから、より忍容性が高かった。」との記載がある。

さらに Mycophenolate mofetil の項に「MMF は、全身性強皮症の肺外症状やそのほかのリウマチ性疾患の治療にしばしば用いられるリンパ球増殖抑制薬で、MMF と経口 CYC を比較した SLS-II から、進行のリスクの高い SSc-ILD に対して MMF を第一選択薬として推奨する。MMF の用法・用量は通常 1 日 1.5~3.0g を 2 回に分けて投与する。開始用量については、低用量より開始すると消化器症状を防ぐことができる。SLS-II では、開始時 500 mg を 1 日 2 回、その後 3 から 4 か月かけて至適用量まで増量していた。適切な投与期間は明らかでないが、SLS-II では 24 か月間の投与が行われていた。我々を含めて多くの専門医は、維持療法として数年間 MMF を継続する。SSc-ILD に対する MMF

の果たす役割については、MMF と経口 CYC を比較した臨床試験（SLS-II）、履歴的なレビュー、小規模の症例研究で検討されている。以下に示すように、これらの研究では、いずれも肺機能および呼吸困難の改善または安定化が報告されている。

- ・SSc-ILD 計 30 例を検討した 2 つの後ろ向きレビューにおいて、MMF の 24 か月までの治療は肺機能の改善または安定化をもたらした、と報告されている。

- ・早期全身性強皮症患者に対し、抗胸腺グロブリンとプレドニゾロンを 5 日間投与したのち、MMF（1 日 2g まで）による維持療法を 12 か月行ったコホート観察研究がある。長期間の MMF 投与でも、十分な忍容性が認められた。皮膚病変は改善し、FVC や DLco に悪化はみられなかった。

- ・前向き観察研究として、SSc-ILD 患者 14 例に対してミコフェノール酸塩を 12 か月間投与した。6 例において肺機能の改善（FVC の 10% 以上の改善）がみられ、14 例中 5 例は変化がなかった。ただし、これら症例では治療開始前の 12 か月間で平均 FVC は低下していたことから、ミコフェノール酸塩の投与により安定化が得られたと考えられる。

- ・CYC で良好な反応が得られなかった SSc-ILD 12 例に MMF を 12 か月間投与したところ、FVC の改善が 3 例、DLco の改善が 2 例、HRCT 所見上ILD の安定化が 7 例に認められた。」との記載がある。

5) John Varga, Sydney Montesi. UpToDate 2021 年 2 月 10 日更新（文献 S16）  
Treatment and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis  
(scleroderma)

INITIATING THERAPYの項に、「最新のエビデンスに基づけば、有症状で進行が疑われる強皮症に伴う間質性肺疾患患者には、免疫抑制治療を開始することが勧められる。初期治療としては、シクロホスファミドと同等の治療効果がありより安全性の高いMMFが推奨される」と記載されている。

<日本における教科書等>

1) 間質性肺疾患診療マニュアル, 南江堂; 2014/5/1 (文献 31)

第IV章 膠原病肺 4. 全身性硬化症 (強皮症)

治療の実際の項に「CYC は間質性肺疾患の進行を遅らせるものの、多くの例で肺機能は緩徐に低下し、安全面でも膀胱癌をはじめとした悪性腫瘍誘発や非可逆的な生殖機能障害などの強い毒性を有する。そのため、リスク-ベネフィットを考慮して個々の症例で適応を判断する必要がある。悪性腫瘍の既往を有する例や若年女性など CYC 使用が困難な例に対して、海外では MMF（2-3g/日）が使用されることが多いが、我が国では SSc-ILD に対して保険適応はない。」との記載がある。

2) 呼吸器疾患 最新の薬物療法 2, 克誠堂出版; 2017/4/1 (文献 32)

IV 間質性肺炎、第 5 章 膠原病肺の分類と治療薬

「最近北米で CYC と MMF の二重盲検試験が実施され、両者の効果は同等で、安全性は MMF の方が優れていることが確認された。したがって、今後は多くの症例で MMF が CYC の代替になる可能性が高い。」と記載されている。

3) 強皮症の基礎と臨床, 医薬ジャーナル社; 2016/8/20 (文献 33)

V. 治療 3. 間質性肺疾患

ミコフェノール酸モフェチルの項に「CYC の効果が限定的である理由の一つに、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、ループス腎炎などで CYC と同等の効果が示されている MMF が注目され、SSc-ILD における有用性が検討されてきた。履歴的あるいはオープン試験で MMF (2~3 g/日) による FVC の安定化と高い安全性が示されているが、これまでプラセボ対照の比較試験は実施されていない。2 年を越える長期のオープン試験でも FVC の低下は少なく、忍容性も高い。MMF の効果を検討した 5 つの履歴的研究、ひとつの前向きオープン試験のメタ解析では、MMF 投与例 (62% は CYC を中心とした他の免疫抑制薬の前投与あり) で FVC、DLco とともに 12 ヶ月間悪化はなく、薬剤に起因する重篤な有害事象も報告されていない。最近、北米で CYC と MMF の多施設二重盲検比較試験 (SLS-II) が実施された。エントリー基準は SLS とほぼ同様で、CYC 群では経口 CYC (2 mg/kg/日) の 1 年間継続とその後の維持療法なしの経過観察、MMF 群は 3g/日を 2 年間継続した。脱落例は CYC 群で多く、内訳は ILD 進行と副作用が大半を占めていた。両群ともに最初の 1 年間に FVC が 4% 程度上昇し、2 年目もその効果は維持された。この結果から、MMF と CYC の効果は同等で、安全性は MMF の方が高いことが確認された。したがって、MMF は多くの症例で CYC の代替になる可能性が高い。」との記載がある。

(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) BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis (文献 8)

Part A : General approach to SSc management の項に「(ii) 早期のびまん皮膚硬化に対して、メトトレキサート、MMF、または CYC 静注を行う。(vi) CYC による皮膚硬化および/または肺機能の改善を維持するため、AZA または MMF 投与を考慮する。」との記載がある。

Part B: key therapies and treatment of organ-based disease/Lung Fibrosis の項に、「(ii) 静注の CYC が推奨される。MMF もその代替療法、または CYC の後治療として使用される。」との記載がある。

2) 臨床試験結果に基づく全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に対する治療推奨  
Fernandez-Codina A et al. Arthritis Rheumatol. 2018;70:1820-8 (文献 S6)

#### ILD の項目

ファーストライン治療として従来の経静脈的 CYC が MMF に置き換えられた。リツキシマブはサードライン治療、末梢血幹細胞移植は限定された例あるいは臨床試験としてノンレスポonderに対する可能性が示された。ILD に対する維持療法については従来通り MMF が推奨された。

3) 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の検出と治療のエビデンスの基づいた欧州コンセンサスステートメント

Hoffmann-Vold AM et al. Lancet Rheumatol. 2020;2:e71-e83 (文献 S5)

#### treatment initiation and escalation の項目

早期、安定、または軽度の ILD は定期的な観察を行い、進行例で治療を開始する。その際には MMF と CYC が SSc-ILD に有効な治療であることに強い同意が得られた。副腎皮質ステロイドの有効性への不同意には強い合意が得られた。一方で、トシリズマブ、アザチオプリン、免疫抑制薬と副腎皮質ステロイドの併用についてはコンセンサスが得られなかった。

4) 臨床試験結果に基づく全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に対する治療推奨  
Roofeh D A et al. J Scleroderma Relat Disord. 2020;5(2S):61-7 (文献 S4)

#### Management strategies: goals of treatment in 2019

臨床的な ILD に対しては MMF または CYC による免疫修飾療法で治療すべきで、両者の選択は妊娠可能年齢の女性では妊娠希望、悪性腫瘍への懸念、肝・腎機能障害、併存病変や免疫状態による。他の活動性臓器障害のない ILD に対する寛解導入療法では、CYC と同等の有効性を持ち忍容性の高い MMF を通常用いる。FDA で承認されたニンテダニブは MMF 使用した上での追加併用療法としてのベネフィットがあるが、皮膚硬化や他の活動性病変のない ILD に対してファーストラインとして用いてもよいかもしれない。

#### <日本におけるガイドライン等>

1) 全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会. 日本皮膚科学会誌 2016; 126: 1831-96 (文献 1)

#### 11. 診療ガイドライン 肺

「CQ5. ミコフェノール酸モフェチルは有用か？」に対する答えの記述として以下が記載されている。

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

CYC の効果が限定的である理由の一つに、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、ループス腎炎などで CYC と同等の効果（非劣性）が示されている MMF の SSc-ILD における有用性が検討されている。履歴的あるいはオープン試験で、MMF（2～3 g）による FVC の安定化と高い安全性が示されているが、これまでプラセボ対照の比較試験の報告はない。2年を越える長期のオープン試験でも FVC の低下は少なく、忍容性も高いことが示されている。一方、MMF にステロイドパルス療法を月 1 回計 6 回繰り返す治療を組み合わせたオープン試験では、FVC と DLco の改善が報告されている。MMF で治療した 10 例と、背景因子を一致させた CYC 治療群 10 例との 2 年間の治療経過を比較した症例対照研究では、FVC の推移に差はなかったが、MMF 群でのみ HRCT スコアの悪化がみられた。MMF の効果を検討した 5 つの履歴的研究とひとつの前向きオープン試験を対象としたメタ解析では、計 69 例の MMF 投与例（62% は CYC を中心とした他の免疫抑制薬の前投与あり）で、FVC、DLco とともに 12 ヶ月間有意な変化はみられなかったが、薬剤に起因する重篤な有害事象も報告されていない。MMF は安全性プロフィールで CYC より優れているものの、現状では効果の面で CYC と同等かつ代替になり得るかに関するエビデンスはない。現在、北米で CYC 経口と MMF の多施設二重盲検比較試験が進行中であることから、その結果が待たれる。なお、MMF は全身性強皮症に対して保険適応はない。

2) 膠原病に伴う間質性肺疾患 診断と治療指針 2020 日本呼吸器学会・日本リウマチ学会・メディカルレビュー社（文献 S17）

## 第 2 章 各論 2 全身性強皮症

### 治療アルゴリズムでの記載

全身性強皮症と診断されれば呼吸器症状の有無にかかわらず、全例で胸部 HRCT の撮影が推奨される。ILD があれば Goh らの基準に従って胸部 HRCT 所見と呼吸機能検査より limited, extensive disease に分類する。発症 5 年以内の早期 dcSSc では初期スクリーニング時に ILD を認めなくても、その後、ILD が出現・進行することがあるため定期的なスクリーニングが必要である。

Extensive disease<sup>10)</sup> で、% FVC < 50 %，酸素療法が必要な症例では高度肺機能低下例であり，肺移植を考慮する。高度肺機能低下がない場合，初期治療薬として，①経口シクロホスファミド（POCY）〔シクロホスファミド間歇静注（IVCY）も可〕投与後にアザチオプリン（AZA）またはミコフェノール酸モフェチル（MMF）で維持療法，② MMF，③ニンテダニブを単独，あるいは PO CY/IVCY または MMF をニンテダニブに組み合わせる（POCY/IVCY と MMF の併用は骨髄抑制や過度の免疫抑制を来すリスクが想定されるために使用経験がなく原則不可）。上記いずれかで治療後，さらに ILD 進展がみられた場合は，他の初期治療薬へのスイッチまたは併用を行う。Limited disease であっても，図 1 に示す ILD 進展高リスク群では治療介入を考慮する。初期治

療薬として、① POCY (IVCY も可) 投与後に AZA または MMF で維持療法、② MMF、③ニンテダニブ、あるいは④トシリズマブ (TCZ) を単独または併用する(ただし POCY/IVCY と MMF との併用は不可)。Limited disease の ILD 進展予測低リスクでは6～12ヵ月ごとの病勢評価を行い、進行性が確認されたら高リスクと判断して治療を開始する。Limited disease の高リスクで上記いずれかで治療後、さらに ILD 進展がみられた場合は、他の初期治療薬への変更または併用を行う。いずれの場合にも、初期治療薬でも ILD 進行が抑制できない場合、自己末梢血幹細胞移植またはリツキシマブを考慮する。

(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)

日本呼吸器学会誌(2186-5876)4巻増刊 P257(2015.03)(文献34)および  
Am J Respir Crit Care Med 189; 2014: A1479 (文献35)

新潟大学医歯学総合病院呼吸器科において、筋症状に乏しい皮膚筋炎に伴う ILD 4例にステロイド薬、シクロスポリン、MMF内服を、また強皮症に伴う ILD 4例にステロイド薬、MMF内服投与を行った。強皮症4例のうち、3例に改善が認められた。有害事象として、血中CMV抗原の陽転化、軽度肝機能障害、および縦隔気腫がみられた。また、皮膚筋炎の1例は敗血症と呼吸不全により死亡した。

(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>

#### 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の増悪抑制、改善

「1. 要望内容に関連する事項「医療上の必要性に係る基準」への該当性」での記載の通り、海外の研究結果から、ファーストラインとして用いた MMF と CYC はいずれも SSc-ILD に対して有効で、呼吸機能低下を抑制する効果は同等と考えられる。履歴的研究および対象のないオープン試験により呼吸機能

(FVC) の改善例が報告されており、無作為プラセボ対照比較試験では、投与前後で FVC の改善も実証されている。一方、CYC をファーストラインとして使用する場合でも、MMF は CYC 投与後の維持療法として有用性が示されている。

以上より、効能・効果は「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の増悪抑制、改善」とすることが適切と考える。

<要望用法・用量について>

**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。

これまで実施されてきた履歴的研究、対象のないオープン試験、無作為プラセボ対照比較試験で用いられてきた MMF の使用法は、すでにわが国でループス腎炎の効能に対して承認されている用法・用量と基本的に同じである。例えば、UpToDate には「MMF の用法・用量は通常 1 日 1.5～3.0g を 2 回に分けて投与する。開始用量については、低用量より開始すると消化器症状を防ぐことができる。SLS - II では、開始時 500 mg を 1 日 2 回、その後 3 から 4 か月かけて至適用量まで増量していた」と記載されている(文献 30)。そのため、本邦におけるループス腎炎の成人に対する用法・用量と同じく、「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」ことが適切と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 「1. 要望内容に関連する事項「医療上の必要性に係る基準」への該当性」での記載の通り、海外の研究結果から、ファーストラインとして用いた MMF と CYC はいずれも SSc-ILD に対して有効で、呼吸機能低下の抑制に対する効果は同等と考えられる。ただし、アルキル化剤に分類される抗悪性腫瘍剤 CYC では、急性の血球減少や感染症などの副作用だけでなく、非可逆的な生殖機能障害、発癌(膀胱癌、造血器腫瘍)など、長期的かつ重大な毒性が問題視され、診療において良好なリスク-ベネフィットバランスを得ることが困難である。また、CYC 総投与量と発癌が関連することから、CYC の投与期間も 1 年以内に限定され、投与中止後に CYC の 1 年間の投与で得られた効果が消失する。このように、無作為プラセボ対照比較試験(SLS)のエビデンスを根拠として、CYC は本疾患の治療薬としてガイドラインで推奨されているものの(文献 1、7、8)、実際の診療においては理想的な治療薬とは程遠い。それに対し、MMF は CYC と同等の有効性を示すとともに安全性が高い。長期でも安全に継続投与が可能なおこと、中止例で皮膚硬化や SSc-ILD の悪化することが履歴的研究や対象のないオープン試験で報告されている(文献 S18)。無作為プラセボ対照比較試験(SLS-II)の主解析、先行して実施された CYC とプラセボとの無作為プラセボ対照比較試験(SLS)との統合解析、事後解析で MMF は ILD 以外の全身性強皮症の病変(皮膚硬化、臓器障害イベントの抑制)、QOL や ADL を反映する患者報告アウトカムにも有効性が示されており、指定難病である全身性強皮症全般に対する効果も期待できる(文献 S1-S3)。MMF の長期投与の安全性は、移植領域やループス腎炎で蓄積されている。現在使用されている国内外のガイドラインは、いずれも SLS-II の結果が発表される前に作成されたものであるため、MMF は CYC に次ぐ推奨となっている(文献 1、7、8)。しか

し、SLS-II論文が発表された以降に出版された教科書では、MMFがSSc-ILDのファーストライン治療として記述されている（文献30）。ガイドライン改訂は定期的実施されており、欧米、日本におけるガイドラインに相当するステートメント、指針ではCYCと同等に記載されている（文献S4-S6）。

2) CYCをファーストラインとして使用する場合でも、発癌リスクを下げるために1年以内に維持療法にスイッチすることが必要である。維持療法の期間について明確なエビデンスはないものの、少なくとも2年以上の継続が推奨されている（文献29）。MMFは、CYC投与後の維持療法としても有用な可能性が示されており（文献30、S19）、ファーストラインだけでなく維持療法としての効能・効果も期待できる。したがって、CYCをファーストラインとして用いた場合は、6~12ヶ月後にMMFにスイッチして2年以上継続、またMMFをファーストラインとして用いた場合は、維持療法を含めて通算3年以上継続して投与することになる。

3) すでに米国、欧州、豪州では、SSc-ILDあるいは早期のびまん皮膚硬化型全身性強皮症に対するファーストライン治療として、MMFが広く用いられている。MMFのSSc-ILDに対する効能は他国でも承認されてないが、ドイツを除いて保険償還され、ブラジルなど南米、シンガポール、韓国などアジア諸国で広く用いられている（文献S20、S21）。その理由は、細胞毒性の強いCYCによる重篤副作用、特に悪性腫瘍誘発、不可逆的な生殖機能障害（男女）であり、国際的にはその使用は極力避けることが推奨されているためである（WHO外部組織の国際がん研究期間IARCの通達によるばく露防止を指導している発がん性のある医薬品 <https://www.iarc.who.int>、厚生労働省HP）（文献S22）。例えば、米国、カナダ、イタリアの18施設で実施された、SSc-ILDに対するピルフェニドンの用量・用法設定のための第II相試験（LOTUSS）では、併用薬としてCYCまたはMMFの使用が許容されていたにもかかわらず、登録された63例のうち40例（63.5%）でMMFが前投与されていた。一方、CYC使用例は1例もなかった（文献36）。英国を含む欧州、豪州で実施された、発症3年以内のびまん皮膚硬化型全身性強皮症を対象とした多施設前向き観察研究では、2010-2014年に登録された326例のうち、ファーストライン治療としてMMFが選択された例は111例（34%）、CYCが87例（27%）、メトトレキサートが65例（20%）であった（文献37）。この研究では、治療薬は主治医の裁量で決められており、2010-2014年時点で、北米だけでなく欧州、豪州でもMMFがすでに第一選択薬として広く使用されていた現状が明らかである。

4) 全身性強皮症、特にSSc-ILD治療薬としてMMFの有効性が示され、かつ広く使用されている実状から、現在実施されている臨床試験では、基礎治療薬としてのMMF使用あるいはエスケープ治療としてのMMF使用が前提となっ

ている。2015年以前に立案、実施されたプラセボ対象無作為化比較試験では基礎治療薬なしが条件であったが（NCT01532869、NCT02453256、NCT02283762、NCT02161406など）、それ以降の試験ではMMFの前使用が許容され

（NCT01651143、NCT03398837など）、2020年以降に立案された試験ではMMF使用にもかかわらず進行する例（MMF-IR）を対象とする試験が増えている

（NCT01670565、NCT03798366、NCT02370693、NCT03844061など）。例えば、わが国を含めたグローバルで実施中のSSc-ILDを対象としたニンテダニブのプラセボ対照ランダム化比較試験（第Ⅲ相試験）では、6ヶ月以上の一定用量のMMF使用が基礎治療として許容され、実際に組み入れ症例の49%がMMFを服用していた（文献38、S23、S24）。また、米国で実施中の、SSc-ILDを対象としたピルフェニドンのプラセボ対照ランダム化比較試験（SLS-Ⅲ）では、MMFによる基礎治療が条件であり、MMF+ピルフェニドン群とMMF+プラセボ群の比較を行うことになっている（NCT03221257）。さらに、発症早期のびまん皮膚硬化型全身性強皮症を対象としたトシリズマブのプラセボ対照ランダム化比較試験（第Ⅲ相試験）では、FVC低下を指標とするSSc-ILD悪化の際のエスケープ治療として、MMF使用が許容されている（NCT02453256）。このように、現在進行中の治験デザインは、いずれもMMF使用を前提としたプロトコルになっている。このことは、欧米ではSSc-ILDに対する標準的治療薬としてMMFの使用が公知の事実として定着していることを示す。現在、全身性強皮症あるいはSSc-ILDに対する新たな治療薬の開発が積極的に進められているが、組み入れ基準のMMFの前使用ができない日本がグローバル治験に参画できない事例が起こっている。このことは、有効性が検証された新規治療薬のFDA、EMAと同時に日本で承認申請ができず、PMDAから要求される追加治験を実施してもドラック・ラグにつながり、深刻な状況を招きかねない。また、非悪性腫瘍疾患に発癌リスクが実証されている薬剤を使用し続けることは日本国民に対して国際的な標準医療を受ける機会を提供できず、国際的な医療後進国としての評価を払拭できない。現在臨床試験中の新規治療薬が今後全身性強皮症またはSSc-ILDに効能を取得した場合でも、実際の診療においてはMMFとの併用で使用される可能性が高い。

5) 上述のように、SSc-ILDに対してファーストライン治療薬としてMMFはCYCと同様に有効で、とりわけ安全性、忍容性の面から長期使用が可能で、CYCより優れた治療薬である。すでに、欧米ではSSc-ILDに対する第一選択薬として位置づけられて普及し、ガイドライン改定時にはCYCと同等の推奨度が設定されている。本邦で承認されれば、SSc-ILDに対する第一選択肢として広く使用され、基礎治療薬として本疾患患者の生命予後とQOLの改善に大きく寄与するものと期待される。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 薬事申請に必要な資料は現在の資料で充足していると考ええる。

## 5. 備考

<その他>

## 6. 参考文献一覧

- 1) 全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会. 日本皮膚科学会誌 2016; 126: 1831-96.
- 2) Steen VD & Medsger TA. Ann Rheum Dis. 2007;66:940-4.
- 3) Kuwana M et al. J Rheumatol. 2016; 43: 1825-31.
- 4) Tashkin DP et al. N Engl J Med. 2006; 354: 2655-66.
- 5) <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100A/mono100A-9.pdf1>
- 6) Tashkin DP et al. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176: 1026-34.
- 7) Kowal-Bielecka O et al. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 1327-39.
- 8) Denton CP et al. Rheumatology. 2016; 55:1906-10.
- 9) Hahn BH et al. Arthritis Care Res. 2012; 64: 797-808.
- 10) Bertias GK et al. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 1771-82.
- 11) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. Kidney Int. Suppl. 2012; 2: 139-274.
- 12) [https://www.gene.com/download/pdf/MSDS-CELLCEPT\\_Powder.pdf#search=%27iarc+mycophenolate+mofetil%27](https://www.gene.com/download/pdf/MSDS-CELLCEPT_Powder.pdf#search=%27iarc+mycophenolate+mofetil%27)
- 13) Buell C & Koo J. J Drugs Dermatol. 2008; 7: 741-8.
- 14) Panopoulos ST et al. Lung. 2013; 191: 483-9.
- 15) Shenoy PD et al. Arthritis Res Ther. 2016; 18: 123.
- 16) Owen C et al. Clin Exp Rheumatol. 2016; 34 suppl 100: 170-6
- 17) Tzouveleki A et al. Pulm Med. 2012; 2012: 143637.
- 18) Omair MA et al. PLoS One 2015; 10: e0124205.
- 19) Tashkin DP et al. Lancet Respir Med. 2016; 4: 708-19.
- 20) Volkmann ER et al. Arthritis Rheumatol. 2017; 69: 1451-60.
- 21) Giacomelli R et al. Rheumatol Int. 2017; 37: 853-63.
- 22) Schoenfeld SR & Castelino FV. Ther Adv Respir Dis. 2017; 11: 327-40.
- 23) Doyle TJ & Dellaripa PF. Chest. 2017; 152: 1283-95.
- 24) Volkmann ER et al. J Scleroderma Relat Dis. 2017; 2: 72-83.
- 25) Mendoza FA et al. Expert Opin Orphan Drugs. 2016;4:31-47.
- 26) Volkmann ER et al. Ann Am Thorac Soc. 2016;13:2045-2056.
- 27) Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5<sup>th</sup> ed., Saunders; 2010/5/20.

- 28) Scleroderma -From Pathogenesis to Comprehensive Management, Second edition. Springer; 2016/11/17
- 29) Harrison's Principles of Internal Medicine Self-Assessment and Board Review, 19th Edition, McGraw-Hill Education / Medical; 2017/1/11.
- 30) UpToDate ; Treatment and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma).  
<http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-interstitial-lung-disease-in-systemic-sclerosis-scleroderma>
- 31) 間質性肺疾患診療マニュアル, 南江堂; 2014/5/10.
- 32) 呼吸器疾患 最新の薬物療法 2, 克誠堂出版; 2017/4/1.
- 33) 強皮症の基礎と臨床, 医薬ジャーナル社; 2016/8/20.
- 34) 日本呼吸器学会誌(2186-5876)4 巻増刊 Page257(2015.03)
- 35) Am J Respir Crit Care Med 189;2014:A1479
- 36) Khanna D et al. J Rheumatol. 2016; 43: 1672-9.
- 37) Herrick A et al. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 1207-18.
- 38) Distler O et al. Clin Exp Rheumatol. 2017 Jun 29. [Epub ahead of print]

## 追加文献

- S1) Namas R et al. Arthritis Care Res. 2018;70:439-44.
- S2) Volkmann ER et al. ACR Open Rheumatol 2020;2:362-70.
- S3) Kim GH et al. Arthritis Rheumatol 2020;72:316-25.
- S4) Roofeh D A et al. J Scleroderma Relat Disord. 2020;5(2S):61-7
- S5) Hoffmann-Vold AM et al. Lancet Rheumatol. 2020;2:e71-e83
- S6) Fernandez-Codina A et al. Arthritis Rheumatol. 2018;70:1820-8
- S7) Highland KB et al. Lancet Respir Med. 2021;9:96-106
- S8) Ueda T et al. Respir Invest 2018; 56: 14-20
- S9) Cottin V, Brown KK. Respir Res. 2019; 20: 13
- S10) Das A et al. Expert Rev Respir Med. 2019; 13: 357-67
- S11) Roofeh D et al. Curr Opin Rheumatol. 2019; 31: 241-9
- S12) Distler O et al. Expert Rev Clin Immunol. 2019; 15: 1009-17
- S13) Yamasaki Y, Kuwana M. Expert Rev Clin Immunol. 2020; 16: 547-60
- S14) Wijsenbeek M, Cottin V. N Engl J Med. 2020; 383: 958-68
- S15) Perelas A et al. Lancet Respir Med. 2020; 8: 304-20
- S16) Varga J, Montesi S. UpToDate 2021 年 2 月 10 日更新
- S17) 膠原病に伴う間質性肺疾患 診断と治療指針 2020 日本呼吸器学会・日本リウマチ学会. メディカルレビュー社 2020
- S18) Mendoza FA et al. Semin Arthritis Rheum. 2020; 50: 135-9
- S19) Launay D et al. J Scleroderma Relat Disord 2016; 1: 234-40

S20) Lee KA et al. Arch Rheumatol. 2020; 35: 366-75

S21) Noviani M et al. Semin Arthritis Rheum. 2020; 50: 473-9

S22)

[https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11201000-Roudoukijunkyo-Soumuka/kikaku29\\_1\\_siryu2\\_bess1.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11201000-Roudoukijunkyo-Soumuka/kikaku29_1_siryu2_bess1.pdf)

S23) Distler O et al. N Engl J Med. 2019; 380: 2518-28

S24) Kuwana M et al. Mod Rheumatol. 2021; 31: 141-50.