

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (3))

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本小児腎臓病学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>要望する品目</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ミコフェノール酸モフェチル</p>
	<p>関連企業名 (ある場合)</p>	<p>中外製薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>募集対象の分類 (必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの</p> <p><input type="checkbox"/> 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌等で公表されているもの</p> <p>※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 先進医療 B で一定の実績があるもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) に対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>ミコフェノール酸モフェチル (MMF) を 1,000～1,200 mg/m²/日 (最大投与量 2 g/日) 分 2 を経口投与する。</p>
	<p>備考</p>	<p>(特記事項等) ミコフェノール酸モフェチルについては、要望番号 II-234.1 (要望効能・効果：小児期発症ネフローゼ症候群 (頻回再発型)) として要望を提出していた。新たに得られた先進医療 B の結果等を踏まえ、改めて難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) に係る要望を提出する。</p>

		<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>年間 200～300 人の発症 <推定方法> わが国では年間約 1,000 人の小児が特発性ネフローゼ症候群を発症し、その 20～30%が難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) に該当する[1]。</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>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 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 checked="" 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>ネフローゼ症候群は、腎臓の糸球体毛細血管障害により蛋白が尿に漏れ出る状態で、高度蛋白尿、低蛋白血症と全身性の浮腫が起こる病態の総称である。小児特発性ネフローゼ症候群に対する第一選択薬は、副腎皮質ステロイド薬 (以下、ステロイド薬) の経口投与である。ステロイド薬に対する反応性は重要な予後因子であり [2]、この反応性に従って病型分類され、治療方針が決定される。小児特発性ネフローゼ症候群患者の 80～90%は、ステロイド薬により速やかに寛解するステロイド感受性ネフローゼ症候群 (以下、ステロイド感受性) で、ステロイド感受性のうち約 30～40%は、比較的短期間に再発を繰り返す頻回再発型ネフローゼ症候群 (以下、頻回再発型) やステロイド薬の減量や中止に伴い再発するステロイド依存性ネフローゼ症候群 (以下、ステロイド依存性) に移行する [3, 4]。頻回再発型やステロイド依存性になると、再発するたびに大量のステロイド薬投与が必要となるため、ステロイド薬特有の有害事象が治療継続上の問題となる。</p> <p>本要望の対象疾患である難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) では、ステロイド薬からの離脱を目的として使用する既存の免疫抑制薬治療では寛解を維持することができず (頻回再発型やステロイド依存性のままであること)、また既存の免疫抑制薬は特有の副作用 (慢性腎毒性、骨髄抑制、性腺障害、二次性悪性腫瘍等) のために長期投与や再投与が困難であり、免疫抑制薬中止後、大半の症例で頻回に再発を繰り返す。従って既存の免疫抑制薬治療は、有効性と安全性の両面ともに不十分な治療と言わざるを得ない。ステロ</p>	

イド薬を長期に継続せざるを得ない患者の大半は、ステロイド薬の有害事象（成長障害、骨粗鬆症、高血圧、白内障、緑内障、糖尿病、中心性肥満、感染症、消化管潰瘍、精神障害、副腎機能不全等）が問題となることが多い。小児では、低身長と骨粗鬆症が問題となるが、特に思春期、成人期まで持ち越した本疾患患者は、思春期前から思春期にステロイド薬が投与されていることが多く、低身長から脱することは難しい。骨粗鬆症による脊椎圧迫骨折や大腿骨頭壊死を呈すると入院期間が長期に及び、患者の **quality of life** は低下する。以上より、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であると考ええる。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 国内外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

（上記の基準に該当すると考えた根拠）

難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の治療薬としては、**B** 細胞表面に発現する分化抗原 **CD20** に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブがある。リツキシマブ治療によりステロイド薬や免疫抑制薬の減量・中止が可能になるものの、リツキシマブ治療後に末梢血 **B** 細胞の回復とともに再発をきたす傾向があることがわかってきており[5]、リツキシマブ治療後の再発防止が新たな治療の要点となってきている。末梢血 **B** 細胞の長期枯渇を目的としてリツキシマブの反復投与が検討され[6]、重篤な有害事象は発現しなかったことが報告されているものの、ニューモシスチス感染症予防のために **ST** 合剤の併用を要するなど、リツキシマブの反復投与の是非についてはさらなる検討が必要と考えられる。

ミコフェノール酸モフェチル（以下、**MMF**）は、ミゾリビンと作用機序が類似するプリン代謝拮抗薬で、細胞の核酸合成経路のうち、**de novo** 系を選択的に抑制することで、**T** 細胞や **B** 細胞の増殖や抗体産生を抑制する。**MMF** は「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）」等の効能・効果で承認されている免疫抑制薬であるが、国内外において、ネフローゼ症候群の効能・効果では承認されておらず、適応外使用されている状況である。近年国内外で、臨床研究[5, 7-15]により、頻回再発型あるいはステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する有効性が検討されている。

先進医療 **B** として実施した「小児難治性頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブ治療併用下でのミコフェノール酸モフェチルの多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較

	<p>試験（jRCTs051180081）」では、リツキシマブ治療後の MMF 投与は、試験治療終了後の追跡期間も含めた場合は主要評価項目の treatment failure 発生までの期間を延長することは統計学的には検証されなかったが、treatment failure 発生リスクを約 40%減少させ、副次評価項目の解析結果や事後解析の結果を含めて総合的に評価すると、臨床的には疾患活動性を抑制する効果があり、特に MMF 投与期間中は有効な寛解維持療法と考えられる。本試験における有害事象の発現は予想された範囲内であり、安全性、忍容性にも優れた治療法である[16]。</p> <p>本試験（jRCTs051180081）の結果を受け、小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 補遺版では「小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の後療法として、寛解維持のためにミコフェノール酸モフェチルを投与することを提案する」と記載された。</p> <p>以上より、既存治療と比べて明らかに優れていると判断した。</p>
<p>追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力</p>	<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>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相の医師主導治験の実施状況	<input checked="" type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 <input type="checkbox"/> 終了	
	〔国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	
	中間解析又は最終解析結果の概要	
備考		
優れた試験成績が論文等で公表されているもの	〔論文等における試験成績の概要〕	
	※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載すること。	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	根拠とする論文等の名称	Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Childhood-onset Complicated Frequently-relapsing or Steroid-dependent Nephrotic Syndrome.
	臨床試験登録 I D	jRCTs051180081
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	リツキシマブを 375 mg/m ² /回（最大投与量 500 mg/回）を 1 週間間隔で計 4 回静注投与した後の寛解維持療法として、MMF を 1,000~1,200 mg/m ² /日（最大投与量 2 g/日）分 2 を 17 カ月間、経口投与する。
試験成績の概要	小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者を対象として、リツキシマブを 375 mg/m ² /回（最大投与量 500 mg/回）を 1 週間間	

		<p>隔で計4回静注投与した後の寛解維持療法として、MMFの1,000~1,200 mg/m²/日（最大投与量2 g/日）分2、又はプラセボを17カ月間経口投与したときの有効性及び安全性を多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験により検討した。</p> <p>主要評価項目の試験治療期間及び追跡期間を通じての treatment failure 発生までの期間は、MMF群の方が長かったものの、統計学的な有意差は認められなかった。しかし、試験治療期間中の treatment failure 発生までの期間は、MMF群が有意に長く、treatment failure 発生を80%抑制した。さらに、試験治療期間中の再発回数は、MMF群が有意に少なく、試験治療期間中のステロイド投与量もMMF群が有意に少なかった。以上より、リツキシマブ治療後にMMFを併用することは再発防止に有用であると考えられた。</p>	
	<p>特に優れた試験成績と判断した理由</p>	<p>事後解析ではあるが、MMF群では試験治療期間中の treatment failure 発生リスクを80%抑制した。試験治療期間中の再発回数は、MMF群ではプラセボ群に比して有意に少なく、臨床的には疾患活動性を抑制する効果があり、特にMMF投与期間中は有効な寛解維持療法と考えられる。また、本試験における有害事象の発現は予想された範囲内であり、安全性、忍容性にも優れた治療法であることが示唆される。</p> <p>本試験成績は腎臓学領域のトップジャーナルであるアメリカ腎臓学会誌にも掲載されており（Iijima et al. J Am Soc Nephrol. 2022 Feb;33(2):401-419. doi: 10.1681/ASN.2021050643. Epub 2021 Dec 8）[16]、特に優れた試験成績であると考えられる。</p>	
	<p>希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由（該当する場合に記載する。）</p>		

	備考									
<p>先進医療 B での実績</p>	<p><input type="checkbox"/> 未実施 <input checked="" type="checkbox"/> 実施中</p> <p>[先進医療 B の概要]</p> <p>要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線</p> <table border="1" data-bbox="408 725 1283 2029"> <tr> <td data-bbox="408 775 616 869">臨床試験登録 I D</td> <td data-bbox="624 775 1283 869">jRCTs051180081</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 869 616 1010">効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)</td> <td data-bbox="624 869 1283 1010">難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) に対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1010 616 1240">用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)</td> <td data-bbox="624 1010 1283 1240">リツキシマブを 375 mg/m²/回 (最大投与量 500 mg/回) を 1 週間間隔で計 4 回静注投与した後の寛解維持療法として、MMF を 1,000～1,200 mg/m²/日 (最大投与量 2 g/日) 分 2 又はプラセボを 17 カ月間、経口投与する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1240 616 2029">実績の概要 (結果が得られている場合)</td> <td data-bbox="624 1240 1283 2029"> <p>本試験は、リツキシマブ治療併用下での MMF の寛解維持療法の有効性と安全性を多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験により検討した。本試験には 86 例が登録し、78 例 (各群 39 例) に試験治療が行われた。本試験では、試験治療期間である観察期間の終了から最終登録被験者の最終観察予定日までを追跡期間とした。</p> <p>本試験の主要評価項目は、Full analysis set (FAS) を対象とした treatment failure 発生までの期間 (登録日から追跡期間終了日までで、頻回再発、ステロイド依存性、ステロイド抵抗性のイベントのうち最も早い発現日までの期間) であった。なお、併用禁止薬が使用された場合、開始日をもってイベントとした。FAS はプラセボ群、MMF 群ともに 39 例 (計 78 例) であり、登録時の患者背景に両群間に顕著な差異はなか</p> </td> </tr> </table>		臨床試験登録 I D	jRCTs051180081	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) に対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	リツキシマブを 375 mg/m ² /回 (最大投与量 500 mg/回) を 1 週間間隔で計 4 回静注投与した後の寛解維持療法として、MMF を 1,000～1,200 mg/m ² /日 (最大投与量 2 g/日) 分 2 又はプラセボを 17 カ月間、経口投与する。	実績の概要 (結果が得られている場合)	<p>本試験は、リツキシマブ治療併用下での MMF の寛解維持療法の有効性と安全性を多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験により検討した。本試験には 86 例が登録し、78 例 (各群 39 例) に試験治療が行われた。本試験では、試験治療期間である観察期間の終了から最終登録被験者の最終観察予定日までを追跡期間とした。</p> <p>本試験の主要評価項目は、Full analysis set (FAS) を対象とした treatment failure 発生までの期間 (登録日から追跡期間終了日までで、頻回再発、ステロイド依存性、ステロイド抵抗性のイベントのうち最も早い発現日までの期間) であった。なお、併用禁止薬が使用された場合、開始日をもってイベントとした。FAS はプラセボ群、MMF 群ともに 39 例 (計 78 例) であり、登録時の患者背景に両群間に顕著な差異はなか</p>
臨床試験登録 I D	jRCTs051180081									
効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) に対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法									
用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	リツキシマブを 375 mg/m ² /回 (最大投与量 500 mg/回) を 1 週間間隔で計 4 回静注投与した後の寛解維持療法として、MMF を 1,000～1,200 mg/m ² /日 (最大投与量 2 g/日) 分 2 又はプラセボを 17 カ月間、経口投与する。									
実績の概要 (結果が得られている場合)	<p>本試験は、リツキシマブ治療併用下での MMF の寛解維持療法の有効性と安全性を多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験により検討した。本試験には 86 例が登録し、78 例 (各群 39 例) に試験治療が行われた。本試験では、試験治療期間である観察期間の終了から最終登録被験者の最終観察予定日までを追跡期間とした。</p> <p>本試験の主要評価項目は、Full analysis set (FAS) を対象とした treatment failure 発生までの期間 (登録日から追跡期間終了日までで、頻回再発、ステロイド依存性、ステロイド抵抗性のイベントのうち最も早い発現日までの期間) であった。なお、併用禁止薬が使用された場合、開始日をもってイベントとした。FAS はプラセボ群、MMF 群ともに 39 例 (計 78 例) であり、登録時の患者背景に両群間に顕著な差異はなか</p>									

		<p>った。</p> <p>観察期間及び追跡期間を対象とした解析では、複数のエンドポイント（treatment failure 発生までの期間、無再発期間、頻回再発までの期間、ステロイド依存性までの期間）で一貫してハザード比が 0.6 であった。観察期間を対象とした事後解析では、複数のエンドポイントで一貫してハザード比が 0.2 であった。</p> <p>FAS を対象とした treatment failure 発生までの期間の中央値は、プラセボ群では 472.5 日（95%信頼区間 360.0 日～793.0 日）、MMF 群では 784.0 日（95%信頼区間 593.0 日～997.0 日）であった。Treatment failure 発生までの期間について、MMF 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意な差がなかったものの（ハザード比 0.593、95%信頼区間 0.336～1.049、$p=0.0694$）、treatment failure 発生のリスクを約 40% 減少させていた。登録日から追跡期間終了日まで、treatment failure はプラセボ群では 25 例、MMF 群では 23 例に認められた。プラセボ群では、疾患増悪による treatment failure（頻回再発、ステロイド依存性、ステロイド抵抗性）が多く、併用禁止薬使用による treatment failure は 5 例のみであった。MMF 群では、treatment failure は、23 例中 17 例が追跡期間以降に発生しており、併用禁止薬使用による treatment failure の方が多かった。</p> <p>実施計画書に適合した解析対象集団である Per protocol set (PPS) を対象とした解析結果では、両群の treatment failure 発生までの期間の中央値及びハザード比は、FAS を対象とした結果とほぼ同等であり、MMF 群の treatment failure 発生までの期間は、プラセボ群よりも有意に延長していた（ハザード比は 0.552、95%信頼区間 0.304～1.002；log-rank 検定、$p=0.048$）。観察期間を対象とした追加解析においては、MMF 群はプラセボ群に対して統計学的に有意に延長していた。</p> <p>リツキシマブ治療併用下での MMF 投与は、小児難治性頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群の treatment failure 発生までの期間を延長す</p>	
--	--	--	--

		<p>ることは統計学的には検証されなかったが、treatment failure 発生リスクを約 40%減少させており、臨床的には意味のある効果と考えられた。また、MMF の投与終了時点では、treatment failure 発生までの期間を延長することが確認された。</p> <p>研究計画時に見積もった 1 年 treatment failure 割合は、MMF 群 20%、プラセボ群 40%であったが、本研究結果の 1 年 treatment failure 割合は、MMF 群 2.6%、プラセボ群 34.2%であり、予想以上の群間差が見られた。統計学的有意差が示されなかった理由は、MMF 群では、試験薬投与終了後の追跡期間中に再発等に伴う併用禁止薬の導入というイベントが発生し、登録後 1000 日時点で treatment failure 割合が同程度になっており、統計学的に仮定していた比例ハザード性が追跡期間中には成り立っていなかったことが考えられる。</p> <p>FAS を対象とした副次評価項目の結果では、頻回再発までの期間について MMF の優越性が示唆された（ハザード比 0.561、95%信頼区間 0.316~0.999、$p=0.0475$）。観察期間中の再発回数（回/観察人年）は、プラセボ群では平均 1.99 回（標準偏差 2.37 回）、MMF 群では 0.43 回（標準偏差 0.90 回）、その差は 1.55 回（95%信頼区間 0.68 回~2.44 回）で、MMF 群はプラセボ群と比べ、有意に少なかった（$P<0.0001$）。MMF 投与によりステロイド薬を減量できる可能性が示唆された（平均±標準偏差：MMF 群 4.45 ± 3.52 vs. プラセボ群 10.45 ± 12.49 mg/m²/日、$P=0.0004$）。無再発期間、ステロイド依存性までの期間については、MMF 群のプラセボ群に対するハザード比は、それぞれ、0.618、0.602 であり、主要評価項目とほぼ同じで一貫しており、それぞれのリスクを約 40%減少させていた。</p> <p>登録日から観察期間終了までの期間を対象とした事後解析においては、無再発期間、頻回再発までの期間、ステロイド依存性までの期間について、MMF 群はプラセボ群に対して明らかな延長を示した。</p> <p>末梢血中 B 細胞枯渇期間の中央値は、プラセボ</p>	
--	--	--	--

	<p>群では 165.0 日 (95%信頼区間 112.0 日～217.0 日)、MMF 群では 162.0 日 (95%信頼区間 53.0 日～195.0 日)であった。末梢血中 B 細胞枯渇期間について群間に差は見られなかった (ハザード比 1.114、95%信頼区間 0.709～1.752 ; log rank 検定、p=0.6364)。</p> <p>安全性に関しては、試験治療が開始された全ての症例 78 例 (プラセボ群 39 例、MMF 群 39 例) を安全性解析対象集団に設定した。本試験では、試験薬 (MMF、プラセボ) 投与前にリツキシマブを併用するため、有害事象はリツキシマブによる infusion reaction と infusion reaction 以外に分け、さらに、infusion reaction 以外の有害事象について、試験薬との因果関係を問わない全ての有害事象と試験薬との因果関係を否定できない有害事象 (以下、副作用) に分けて群別に集計した。</p> <p>リツキシマブによる infusion reaction は、プラセボ群では 14/39 例 (35.9%) に 20 件、MMF 群では 20/39 例 (51.3%) に 30 件発現した。全て既知の事象であった。Grade 3 はプラセボ群の肺炎 1 例のみであった。それ以外はすべて Grade 1 又は Grade 2 の軽度だった。Grade 2 で 2 例に認められた事象は、プラセボ群の喉頭浮腫のみであった。</p> <p>Infusion reaction 以外の有害事象は、プラセボ群では 30/39 例 (76.9%) に 139 件、MMF 群では 31/39 例 (79.5%) に 150 件と同程度の割合で発現した。うち、副作用は、プラセボ群では 22/39 例 (56.4%) に 95 件、MMF 群では 27/39 例 (69.2%) に 109 件発現し、両群で大きな差はなかった。</p> <p>群別での 5 例以上発現した infusion reaction 以外の有害事象は、プラセボ群ではインフルエンザ 9 例 (23.1%)、上咽頭炎 7 例 (17.9%)、上気道感染 6 例 (15.4%)、血中免疫グロブリン M 減少 26 例 (66.7%)、血中免疫グロブリン A 減少 19 例 (48.7%)、好中球数減少 8 例 (20.5%)、血中免疫グロブリン G 減少 7 例 (17.9%) であった。MMF 群ではインフルエンザ 15 例 (38.5%)、上咽頭炎 11 例 (28.2%)、血中免疫グロブリン M</p>
--	--

	<p>減少 21 例 (53.8%)、血中免疫グロブリン A 減少 13 例 (33.3%)、好中球数減少 7 例 (17.9%) であった。</p> <p>Grade 4 の infusion reaction 以外の有害事象は、MMF 群では好中球数減少が 2 例に認められたが、プラセボ群では認めなかった。Grade 3 の infusion reaction 以外の有害事象は、MMF 群では、インフルエンザ 3 例 (7.7%)、好中球数減少 3 例 (7.7%)、発熱性好中球減少症 2 例 (5.1%) であった。プラセボ群では、上気道感染 2 例 (5.1%)、低アルブミン血症 2 例 (5.1%)、好中球数減少 2 例 (5.1%) であった。</p> <p>Grade 4 の infusion reaction 以外の副作用は、MMF 群では、好中球数減少を 2 例のみに認められたが、プラセボ群では認めなかった。Grade 3 の infusion reaction 以外の副作用は、MMF 群では、好中球数減少 3 例 (7.7%)、発熱性好中球減少症 2 例 (5.1%)、その他は全て 1 例の発現であった。プラセボ群では、好中球数減少 2 例 (5.1%)、上気道感染 2 例 (5.1%)、その他は 1 例の発現であった。</p> <p>本試験での死亡は認めなかった。</p> <p>Infusion reaction の重篤な有害事象は、プラセボ群の肺炎 1 例のみで、MMF 群はなかった。</p> <p>Infusion reaction 以外の重篤な有害事象は、プラセボ群では 10 例 13 件、MMF 群では 7 例 8 件であった。</p> <p>Infusion reaction 以外の重篤な副作用は、プラセボ群では 3 例 6 件、MMF 群では 6 例 6 件であった。MMF 群の副作用の内訳は、発熱性好中球減少症 2 例、好中球数減少 1 例、インフルエンザ 1 例、水痘 1 例、リンパ節炎 1 例であったが、いずれも既知であり、転帰は回復又は軽快であった。</p> <p>治療を必要とする感染症の発現は、プラセボ群で 17 例 (43.6%、発生回数 1~3 回)、MMF 群では 25 例 (64.1%、発生回数 1~11 回) であり、MMF 群がプラセボ群に比べて有意に多かった。</p>
--	--

		<p>(ハザード比 1.940、95%信頼区間 1.069～3.522)。</p> <p>本試験では、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者を対象としたリツキシマブ治療 [375 mg/m²/回 (最大投与量 500 mg/回) 1週間間隔で4回投与] 及びリツキシマブ + MMF 併用治療の経験は稀少であることから、安全性を確認するために、試験治療開始後3カ月が経過した被験者が20例に達した時点で安全性に関する中間解析を行った。安全性において問題はみられず、効果安全性評価委員会にて試験の継続が承認された。</p> <p>以上、本試験の有効性及び安全性の結果から、小児難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療併用下でのMMF投与は、治験薬終了後の追跡期間も含めた場合は treatment failure 発生までの期間を延長することは統計学的には検証されなかったが、treatment failure 発生リスクを約40%減少させていること、PPSを対象とした解析や副次評価項目の解析、事後解析の結果を総合的に評価すると、臨床的には疾患活動性を抑制する効果があり、特にMMF投与期間中は有効な寛解維持療法と考える。本試験における有害事象の発現は予想された範囲内であり、安全性、忍容性にも優れた治療法である。リツキシマブ投与後に末梢血中B細胞は、末梢血から消失したのち数カ月後に回復に転ずるが、MMFを併用することで、末梢血中B細胞の枯渇期間が延長することはなかったものの、MMFを使用している期間中は、感染予防対策が必要である。</p>	
	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>

Pubmedにて検索式：((mycophenolic acid) AND (nephrotic syndrome)) AND (childhood)を用いて検索（2022年1月検索）

27文献の中で、リツキシマブ治療後の寛解維持療法としてのMMF投与の文献、難治性のネフローゼ症候群を対象としたMMFのランダム化比較試験を選択した。

また、成書として本邦の小児ネフローゼ症候群の診療ガイドライン2020補遺を選定した。

<海外における臨床試験等>

【リツキシマブ治療後の寛解維持療法としてのMMF投与の文献】

1) RITURNS studyの後のfollow-up study[17]

ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する1st lineの治療としてリツキシマブとタクロリムスを比較するランダム化比較試験（RITURNS study）[18]のfollow up studyである。

RITURNS study後の再発時に2度目のリツキシマブ治療が行われた患者（59例）では、リツキシマブ治療後にMMF投与を受けた患者（15例）は受けなかった患者（44例）と比較して、80%無生存期間が有意に長かった（84週 vs.30週）。

2) リツキシマブ投与に関する多施設国際共同後方視的研究[19]

難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ投与に関する多施設国際共同後方視的研究が行われた。511例の患者のうち、183例は後療法として免疫抑制剤の投与が行われており、うち141例はMMFの投与がなされていたと報告されている。

【難治性のネフローゼ症候群を対象としたランダム化比較試験】

該当なし

<日本における臨床試験等*>

【リツキシマブ併用下MMF使用報告】

1) 難治性ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブ単回投与の多施設共同前方視的観察研究[20]

難治性ステロイド依存性ネフローゼ症候群12例にリツキシマブ単回投与が行われた。12例中3例にMMFが後療法として投与され、うち2例が1年後も長期寛解を維持していた。リツキシマブの後療法としてのMMFの可能性が示唆された。

2) 難治性ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブ単回投与とMMF併用投与のパイロット研究[21]

リツキシマブ単回投与とMMFの1年間併用を行った9例（MMF併用群）とリツキシマブ単回投与が行われた7例（ヒストリカルコントロール）を比較したところ、1年間の再発回数は2.3回/年 vs. 0.4回/年（ $p<0.005$ ）であり、MMF併用群で有意に低かった。MMF併用群では重篤な有害事象も認められなかった。リツキシマブ投与の寛解維持療法としてのMMFの有用性が示唆された。

3) 小児難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマ

ブ治療併用下でのミコフェノール酸モフェチルの多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験 (jRCTs051180081) [16]

小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者を対象として、リツキシマブを 375 mg/m²/回 (最大投与量 500 mg/回) を 1 週間間隔で計 4 回静注投与した後の寛解維持療法として、MMF の 1,000~1,200 mg/m²/日 (最大投与量 2 g/日) 分 2、又はプラセボを 17 カ月間経口投与したときの有効性及び安全性を多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験により検討した。本試験では、試験治療期間である観察期間の終了から最終登録被験者の最終観察予定日までを追跡期間とした。

本試験の主要評価項目は、Full analysis set (FAS) を対象とした treatment failure 発生までの期間 (登録日から追跡期間終了日までで、頻回再発、ステロイド依存性、ステロイド抵抗性のイベントのうち最も早い発現日までの期間) であった。なお、併用禁止薬が使用された場合、開始日をもってイベントとした。FAS はプラセボ群、MMF 群ともに 39 例 (計 78 例) であり、登録時の患者背景に両群間に顕著な差異はなかった。

FAS を対象とした treatment failure 発生までの期間の中央値は、プラセボ群では 472.5 日 (95%信頼区間 360.0 日~793.0 日)、MMF 群では 784.0 日 (95%信頼区間 593.0 日~997.0 日) であった。Treatment failure 発生までの期間について、MMF 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意な差がなかったものの (ハザード比 0.593、95%信頼区間 0.336~1.049、p=0.0694)、treatment failure 発生のリスクを約 40%減少させていた。さらに、MMF 群のほとんどの患者は MMF 中止後に treatment failure が発生したため、治療期間に限定して事後解析を行ったところ、リツキシマブ後の MMF は treatment failure 発生までの期間を延長し、治療失敗のリスクを 80%低下させた (ハザード比 0.202、95%信頼区間 0.081~0.503)。さらに、副次評価項目である試験治療期間中の再発回数は、MMF 群ではプラセボ群に比して有意に少なく (平均±標準偏差 : 0.43±0.90 vs. 1.99±2.37, ハザード比 : 0.257, 95%信頼区間 : 0.084-0.480, P<0.0001)、試験治療期間中のステロイド投与量も有意に減少させた (平均±標準偏差 : 4.45 ± 3.52 vs. 10.45 ± 12.49 mg/m²/日, P=0.0004)。また、安全性に関しては両群間に大きな違いは認めなかった。

※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) 該当なし

(3) 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) 日本小児腎臓病学会「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 補遺」小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の後療法として、寛解維持のためにミコフェノール酸モフェチルを投与することを提案する。(適応外使用) 推奨グレード 2B (一致率 88%) [22]

URL: <http://www.jspn.jp/guideline/pdf/syounitoppatsusei.pdf>

2) 2008 年 4 月~2021 年 9 月における本邦の DPC データを用いた検討によると、特

IVS-27

発性ネフローゼ症候群に対して、MMFは18歳未満の患者146例、18歳以上の患者278例に適応外使用されていると推察された。18歳未満の患者に関しては、一日最大投与量は43.8%の患者で1,000 mg、23.6%の患者で1,500 mg、6.3%の患者で2,000 mgであり、97.9%の患者で2,000 mg以下であった。18歳未満の患者では30.8%が1年以上MMFを使用していた[23]。

(4) 上記の(1)から(3)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>

小児期発症難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に対するリツキシマブは薬事承認されている標準治療であるが、その効果の持続性に関しては十分ではない。またリツキシマブの反復投与については安全性が十分確認されていない。リツキシマブ治療後の寛解維持療法の確立が求められている。先進医療Bとして実施した多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験により、MMFのリツキシマブ治療後の寛解維持療法としての有効性と安全性が示唆された。したがって、効能・効果として、難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法を要望する。

<要望用法・用量について>

先進医療Bとして実施した小児期発症難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）を対象としたリツキシマブ治療併用下でのMMFの多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験において、MMFは1,000～1,200 mg/m²/日（最大投与量2 g/日）分2で経口投与され、有効性及び安全性が示された。海外での検討においても同様の用量設定（1,200 mg/m²/日（最大2 g/日））分2投与[7,24,25]、800 mg/m²/日で開始し、1,200 mg/m²/日まで増量[10]）がなされている上、また、2008年4月～2021年9月における本邦のDPCデータを用いた臨床使用実態の検討においても、97.9%の患者で最大投与量は2 g/日以下であったことから妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

日本小児腎臓病学会「小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 補遺」[22]に記載されているが、小児期発症難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に対して、リツキシマブ治療後の寛解維持療法としてMMFを使用する。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 予定なし

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

6. 参考文献一覧

1. 難治性疾患政策研究事業「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立」(厚生労働科学研究費補助金). 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020. 一般社団法人日本小児腎臓病学会監修. 診断と治療社, 東京, 2020.
https://minds.jcqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001231/4/Idiopathic_nephrotic_syndrome_in_children.pdf
2. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362(9384):629-639.
3. Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1988;1(8582):380-383.
4. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr.. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(5):769-776.
5. Mendizábal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20(7):914-919.
6. Sellier-Leclerc AL, Macher MA, Loirat C, Guérin V, Watier H, Peuchmaur M, Baudouin V, Deschênes G. Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25(6):1109-1115.
7. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003;42(6):1114-1120.
8. Hogg RJ, Fitzgibbons L, Bruick J, Bunke M, Ault B, Baqi N, Trachtman H, Swinford R. Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: a report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(6):1173-1178.
9. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22(12):2059-2065.
10. Barletta GM, Smoyer WE, Bunchman TE, Flynn JT, Kershaw DB. Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18(8):833-837.
11. Ulinski T, Dubourg L, Saïd MH, Parchoux B, Ranchin B, Cochat P. Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2005;20(4):482-485.

12. Okada M, Sugimoto K, Yagi K, Yanagida H, Tabata N, Takemura T. Mycophenolate mofetil therapy for children with intractable nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2007;49(6):933-937.
13. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y, Kaneko K. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22(1):71-76.
14. Fujinaga S, Ohtomo Y, Hirano D, Nishizaki N, Someya T, Ohtsuka Y, Kaneko K, Shimizu T. Mycophenolate mofetil therapy for childhood-onset steroid dependent nephrotic syndrome after long-term cyclosporine extended experience in a single center. *Clin Nephrol* 2009;72(4):268-273.
15. Gellermann J, Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2004;19(1):101-104.
16. Iijima K, Sako M, Oba M, Tanaka S, Hamada R, Sakai T, Ohwada Y, Ninchoji T, Yamamura T, Machida H, Shima Y, Tanaka R, Kaito H, Araki Y, Morohashi T, Kumagai N, Gotoh Y, Ikezumi Y, Kubota T, Kamei K, Fujita N, Ohtsuka Y, Okamoto T, Yamada T, Tanaka E, Shimizu M, Horinouchi T, Konishi A, Omori T, Nakanishi K, Ishikura K, Ito S, Nakamura H, Nozu K; Japanese Study Group of Kidney Disease in Children. Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Childhood-Onset Complicated Frequently-Relapsing or Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2022;33(2):401-419.
17. Schaefer FS, Basu B. Rituximab and MMF maintenance therapy in children with steroid dependent nephrotic syndrome: RITURNS trial follow-up. Abstract. ASN Kidney Week 2019.
18. Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra TKS, Schaefer F. Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in Pediatric Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2018;172(8):757-764.
19. Chan EY, Webb H, Yu E, Ghiggeri GM, Kemper MJ, Ma AL, Yamamura T, Sinha A, Bagga A, Hogan J, Dossier C, Vivarelli M, Liu ID, Kamei K, Ishikura K, Saini P, Tullus K. Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes. *Kidney Int* 2020;97(2):393-401.
20. Kamei K, Ito S, Nozu K, Fujinaga S, Nakayama M, Sako M, Saito M, Yoneko M, Iijima K. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24(7):1321-1328.
21. Ito S, Kamei K, Ogura M, Sato M, Fujimaru T, Ishikawa T, Udagawa T, Iijima K. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011;26(10):1823-1828.
22. 難治性疾患政策研究事業「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立」(厚生労働科学研究費補助金)。小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライ

ン 2020 補遺. CQ3' 小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の後療法としてミコフェノール酸モフェチル投与は推奨されるか

<http://www.jspn.jp/guideline/pdf/syounitoppatsusei.pdf>

23. Funatogawa T, Narita Y, Tamura A, Mii K, Sugitani Y, Uchida T. Use of mycophenolate mofetil in patients with pediatric and adult primary nephrotic syndrome: information from a Japanese hospital claims database. *Clin Exp Nephrol* 2022;26(10):1005-1013
24. Novak I, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, Trachtman H. Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20(9):1265-1268.
25. Dorresteyn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23(11):2013-2020.