

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

会社名	中外製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-88
	成分名 (一般名)	ミコフェノール酸 モフェチル
	販売名	セルセプトカプセル 250 セルセプト懸濁用散 31.8%
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬  〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕  <input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし  <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	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 (要望された 用法・用量に ついて記載す 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/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。

	備 考	(特記事項等)
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>■小児に関する要望 （該当する場合はチェックする。）</p> <p>推定対象患者数 成人：約 42,000～77,000 人 小児：約 260～500 人  &lt;推定方法&gt;  <b>全疾患共通</b>  本剤の対象患者数は、難病情報センターの令和元年度の特定疾病医療費受給者証所持者数に、メディカル・データ・ビジョン社の 2019 年医事会計データ（以下、MDV 社データ）における本剤と同じ薬効分類である免疫抑制剤（コードは L04:免疫抑制剤）の処方患者比率を乗じて推計した。  なお、小児対象患者数は上記算出方法を基に、MDV 社データにおける 14 歳以下の比率を乗じて算出した。</p> <p><b>個別疾患</b>  ① 全身性血管炎 約 7,300～14,000 人 小児約 20～40 人  &lt;推定方法&gt;  令和元年度の全身性血管炎<sup>注 1)</sup>（高安動脈炎，結節性多発動脈炎，顕微鏡的多発血管炎，多発血管性肉芽腫症，好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）の受給者証所持者数合計 23,308 人（各々，4,463 人，2,273 人，9,486 人，2,879 人および 4,207 人）と公表されているが，難病助成の基準によって患者は一部に限定されている。一方，MDV 社データの疾病患者には経過観察や軽症患者も含まれるため，この疾病患者数を母数として免疫抑制剤の処方比率を 23,308 人へ乗じると，対象患者数を過小評価することになる。そこで，MDV 社データの疾病患者から経過観察や軽症患者を除くために，治療目的で使われる 2 種の薬剤治療患者を母数として定義した。</p> <p>(1) より多くの薬物処方患者を母数とした場合（免疫抑制剤の処方比率低）  MDV 社データにおける以下の患者を集計  1) 高安動脈炎（M314 大動脈弓症候群 [高安病]）  → H02:全身用コルチコステロイド剤，L04:免疫抑制剤，J06C0:多価免疫グロブリン製剤-静注用，L01A0:アルキル化剤，L01G1:モノクローナル抗体抗腫瘍剤 CD20，M01C0:特定の抗リウマチ剤，B01:抗血栓剤</p>

	<p>2) 結節性多発動脈炎, 顕微鏡的多発血管炎, 多発血管性肉芽腫症 (8833125 結節性多発動脈炎, 8842086 顕微鏡的多発血管炎, 8848381 多発血管性肉芽腫症)</p> <p>→ H02:全身用コルチコステロイド剤, L04:免疫抑制剤, J06C0:多価免疫グロブリン製剤-静注用, L01A0:アルキル化剤, L01G1:モノクローナル抗体抗腫瘍剤 CD20, M01C0:特定の抗リウマチ剤, M01C0:特定の抗リウマチ剤</p> <p>3) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (8848338 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症)</p> <p>→ H02:全身用コルチコステロイド剤, L04:免疫抑制剤, J06C0:多価免疫グロブリン製剤-静注用, L01A0:アルキル化剤, L01G1:モノクローナル抗体抗腫瘍剤 CD20, M01C0:特定の抗リウマチ剤, R03M0:インターロイキン阻害抗喘息剤, R03X2:その他すべての抗喘息/慢性閉塞性肺疾患用製剤 全身用</p> <p>(2) より限定された薬物処方患者を母数とした場合 (免疫抑制剤の処方比率高)</p> <p>MDV 社データにおける以下の患者を集計</p> <p>1) 高安動脈炎 (M314 大動脈弓症候群 [高安病])</p> <p>→ L04:免疫抑制剤, J06C0:多価免疫グロブリン製剤-静注用, L01A0:アルキル化剤, L01G1:モノクローナル抗体抗腫瘍剤 CD20, M01C0:特定の抗リウマチ剤, B01:抗血栓剤</p> <p>2) 結節性多発動脈炎, 顕微鏡的多発血管炎, 多発血管性肉芽腫症 (8833125 結節性多発動脈炎, 8842086 顕微鏡的多発血管炎, 8848381 多発血管性肉芽腫症)</p> <p>→ L04:免疫抑制剤, J06C0:多価免疫グロブリン製剤-静注用, L01A0:アルキル化剤, L01G1:モノクローナル抗体抗腫瘍剤 CD20, M01C0:特定の抗リウマチ剤, M01C0:特定の抗リウマチ剤</p> <p>3) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (8848338 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症)</p> <p>→ L04:免疫抑制剤, J06C0:多価免疫グロブリン製剤-静注用, L01A0:アルキル化剤, L01G1:モノクローナル抗体抗腫瘍剤 CD20, M01C0:特定の抗リウマチ剤, R03M0:インターロイキン阻害抗喘息剤, R03X2:その他すべての抗喘息/慢性閉塞性肺疾患用製剤 全身用</p> <p>上記(1)(2)を 100%とすると, 免疫抑制剤の処方比率は各々高安動脈炎(1)15.6%(2)18.5%, 結節性多発動脈炎(1)36.1%(2)76.7%, 顕微鏡的多発血管炎(1)37.7%(2)74.9%, 多発血管性肉芽腫症(1)</p>
--	---

38.2%(2)67.1%, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(1)25.3%(2)49.8%であり, 各々受給者証所持者数に乗じると対象患者数は各々高安動脈炎(1)697人(2)825人, 結節性多発動脈炎(1)820人(2)1,743人, 顕微鏡的多発血管炎(1)3,581人(2)7,105人, 多発血管性肉芽腫症(1)1,099人(2)1,933人, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(1)1,066人(2)2,096人と計算される。よって, 全疾患合計では, (1)7,263人(2)13,702人となる。

一方, 小児に関しては, 上記(1)(2)を100%とすると, 14歳以下の比率が各々高安動脈炎(1)1.2%(2)1.3%, 結節性多発動脈炎(1)0.27%(2)0.57%, 顕微鏡的多発血管炎(1)0.11%(2)0.13%, 多発血管性肉芽腫症(1)0.40%(2)0.47%, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(1)0.094%(2)0.093%であり, 各々対象患者数に乗じると小児患者数は各々高安動脈炎(1)8人(2)10人, 結節性多発動脈炎(1)2人(2)10人, 顕微鏡的多発血管炎(1)4人(2)9人, 多発血管性肉芽腫症(1)4人(2)9人, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(1)1人(2)2人と計算される。よって, 全疾患合計では, (1)19人(2)40人となる。

以上, 本剤の治療対象患者は約7,300~14,000人, 小児は約20~40人と推計した。

② SLE (ループス腎炎除く) 約17,000~29,000人 小児約120~190人

<推定方法>

令和元年度のSLEの受給者証所持者数は61,835人と公表されているが, 難病助成の基準によって患者は限定されている。MDV社データの疾病患者には経過観察や軽症患者も含まれるため, この疾病患者数を母数として免疫抑制剤の処方比率を61,835人へ乗じると, 対象患者数を過小評価することになる。そこで, MDV社データの疾病患者から経過観察や軽症患者を除くために, 治療目的で使われる2種の薬剤治療患者を母数として定義した。

(1) より多くの薬物処方患者を母数とした場合 (免疫抑制剤の処方比率低)

MDV社データにおける以下の患者を集計

SLE (M32 全身性エリトマトーデス<紅斑性狼瘡><SLE>)

→M01A1:抗リウマチ薬, 非ステロイド性 単味, N02B0: 非麻薬性鎮痛剤および解熱剤, H02:全身用コルチコステロイド剤, L04:免疫抑制剤, J06C0:多価免疫グロブリン製剤-静注用, L01A0:アルキル化剤, L01G1:モノクローナル抗体抗腫瘍剤 CD20, M01C0:特定の抗リウマチ剤

(2) より限定された薬物処方患者を母数とした場合 (免疫抑制

	<p>剤の処方比率高)</p> <p>MDV 社データにおける以下の患者を集計  SLE (M32 全身性エリトマトーデス&lt;紅斑性狼瘡&gt;&lt;SLE&gt;)  →L04:免疫抑制剤, J06C0:多価免疫グロブリン製剤-静注用, L01A0:アルキル化剤, L01G1:モノクローナル抗体抗腫瘍剤 CD20, M01C0:特定の抗リウマチ剤</p> <p>上記(1)(2)は SLE の受給者証所持者に該当する患者と定義したが, SLE のうちループス腎炎を併発する患者に対して本剤は既に適応を取得している。よって, MDV 社データにてループス腎炎 (コードは 7100007:ループス腎炎) を併発していない患者比率(1)71.0%(2)58.4%を 61,835 人に乗じ, SLE (ループス腎炎除く) 患者を各々(1)43,927 人(2)36,123 人と計算した。これらの患者数を 100%とすると, 免疫抑制剤の処方比率は各々(1)38.5%(2)79.8%であり, 対象患者数は各々(1)16,918 人(2)28,829 人と計算される。</p> <p>一方, 小児に関しては, 上記(1)(2)を 100%とすると, 14 歳以下の比率が各々(1)0.70%(2)0.66%であり, 各々対象患者数に乗じると小児患者数は各々(1)118 人(2)190 人と計算される。</p> <p>よって, 本剤の治療対象患者は約 17,000~29,000 人, 小児は約 120~190 人と推計した。</p> <p>③ 多発性筋炎・皮膚筋炎 約 11,000~20,000 人 小児約 100~180 人  &lt;推定方法&gt;</p> <p>令和元年度の受給者証所持者数は 23,168 人と公表されているが, 難病助成の基準によって患者は限定されている。MDV 社データの疾病患者には経過観察や軽症患者も含まれるため, この疾病患者数を母数として免疫抑制剤の処方比率を 23,168 人へ乗じると, 対象患者数を過小評価することになる。そこで, MDV 社データの疾病患者から経過観察や軽症患者を除くために, 治療目的で使われる 2 種の薬剤治療患者を母数として定義した。</p> <p>(1)より多くの薬物処方患者を母数とした場合 (免疫抑制剤の処方比率低)</p> <p>MDV 社データにおける以下の患者を集計  多発性筋炎・皮膚筋炎 (M33 皮膚 (多発性) 筋炎)  →D07:局所用コルチコステロイド剤, M02:局所用抗リウマチ剤, H02:全身用コルチコステロイド剤, L04:免疫抑制剤, J06C0:多価免疫グロブリン製剤-静注用, L01A0:アルキル化剤, L01G1:モノクローナル抗体抗腫瘍剤 CD20, M01C0:</p>
--	--

	<p>特定の抗リウマチ剤</p> <p>(2)より限定された薬物処方患者を母数とした場合（免疫抑制剤の処方比率高）</p> <p>MDV社データにおける以下の患者を集計 多発性筋炎・皮膚筋炎（M33 皮膚（多発性）筋炎） →L04:免疫抑制剤, J06C0:多価免疫グロブリン製剤-静注用, L01A0:アルキル化剤, L01G1:モノクローナル抗体抗腫瘍剤 CD20, M01C0:特定の抗リウマチ剤</p> <p>上記(1)(2)を 100%とすると, 免疫抑制剤の処方比率は各々(1)47.8%(2)84.4%であり, 23,168 人に乗じると対象患者数は各々(1)11,072 人および(2)19,561 人と計算される。</p> <p>一方, 小児に関しては, 上記(1)(2)を 100%とすると, 14 歳以下の比率が各々(1)0.87%(2)0.90%であり, 各々対象患者数に乗じると小児患者数は各々(1)96 人(2)175 人と計算される。</p> <p>よって, 本剤の治療対象患者は約 11,000~20,000 人, 小児は約 100~180 人と推計した。</p> <p>④ 全身性強皮症（間質性肺疾患除く） 約 2,100~7,000 人 小児約 10~60 人</p> <p>&lt;推定方法&gt;</p> <p>令和元年度の全身性強皮症の受給者証所持者数は 26,728 人と公表されているが, 難病助成の基準によって患者は限定されている。MDV社データの疾病患者には経過観察や軽症患者も含まれるため, この疾病患者数を母数として免疫抑制剤の処方比率を 26,728 人へ乗じると, 対象患者数を過小評価することになる。そこで, MDV社データの疾病患者から経過観察や軽症患者を除くために, 治療目的で使われる 2 種の薬剤治療患者を母数として定義した。</p> <p>(1)より多くの薬物処方患者を母数とした場合（免疫抑制剤の処方比率低）</p> <p>MDV社データにおける以下の患者を集計 全身性強皮症（7101012:全身性強皮症） → A02:制酸剤, 抗鼓腸剤および抗潰瘍剤, A03:機能的胃腸障害用薬, C01:心臓治療薬, C02:血圧降下剤, C03:利尿剤, C04:脳および末梢血管用剤, C06:その他の心血管系用製剤, C07:ベータ遮断剤, C08:カルシウム拮抗剤, C09:レニン-アンジオテンシン系作用薬, C11:心血管系用多剤配合製剤, H02:全身用コルチコステロイド剤, L04:免疫抑制剤, J06C0:多価免疫グロブリン製剤-静注用, L01A0:アルキル化剤, L01G1:モノクローナル抗体抗腫瘍剤 CD20, M01C0:特定の抗</p>
--	--

	<p>リウマチ剤, R07D0:特発性肺線維症治療薬</p> <p>(2)より限定された薬物処方患者を母数とした場合 (免疫抑制剤の処方比率高)</p> <p>MDV 社データにおける以下の患者を集計 全身性強皮症 (7101012:全身性強皮症)</p> <p>→L04:免疫抑制剤, J06C0:多価免疫グロブリン製剤-静注用, L01A0:アルキル化剤, L01G1:モノクローナル抗体抗腫瘍剤 CD20, M01C0:特定の抗リウマチ剤, R07D0:特発性肺線維症治療薬</p> <p>上記(1)(2)は全身性強皮症の受給者証所持者に該当する患者と定義したが, 全身性強皮症のうち間質性肺障害を併発する患者は既に IV-40 の対象となっている。よって, MDV 社データにて間質性肺障害 (コードは J80-J84:主として間質を障害するその他の呼吸器疾患, 8844510:全身性強皮症性呼吸器障害) を併発していない患者比率(1)55.6%(2)46.0%を 26,728 人に乗じ, 全身性強皮症 (間質性肺疾患除く) 患者を各々(1)14,865 人(2)12,307 人と計算した。これらの患者数を 100%とすると, 免疫抑制剤の処方比率は各々(1)13.9%(2)56.9%であり, 対象患者数は各々(1)2,062 人(2)7,001 人と計算される。</p> <p>一方, 小児に関しては, 上記(1)(2)を 100%とすると, 14 歳以下の比率が各々(1)0.28%(2)0.81%であり, 各々対象患者数に乗じると小児患者数は各々(1)6 人および(2)57 人と計算される。</p> <p>よって, 本剤の治療対象患者は約 2,100~7,000 人, 小児は約 10~60 人と推計した。</p> <p>⑤混合性結合組織病 約 4,300~7,700 人 小児約 20~40 人 &lt;推定方法&gt;</p> <p>令和元年度の受給者証所持者数は 9,835 人と公表されているが, 難病助成の基準によって患者は限定されている。MDV 社データの疾病患者には経過観察や軽症患者も含まれるため, この疾病患者数を母数として免疫抑制剤の処方比率を 9,835 人へ乗じると, 対象患者数を過小評価することになる。そこで, MDV 社データの疾病患者から経過観察や軽症患者を除くために, 治療目的で使われる 2 種の薬剤治療患者を母数として定義した。</p> <p>(1)より多くの薬物処方患者を母数とした場合 (免疫抑制剤の処方比率低)</p> <p>MDV 社データにおける以下の患者を集計 混合性結合組織病 (7109008:混合性結合組織病)</p> <p>→ H02:全身用コルチコステロイド剤, L04:免疫抑制剤,</p>
--	--

	<p>J06C0:多価免疫グロブリン製剤-静注用, L01A0:アルキル化剤, L01G1:モノクローナル抗体抗腫瘍剤 CD20, M01C0:特定の抗リウマチ剤, R07D0:特発性肺線維症治療薬</p> <p>(2)より限定された薬物処方患者を母数とした場合(免疫抑制剤の処方比率高)</p> <p>MDV社データにおける以下の患者を集計 混合性結合組織病(7109008:混合性結合組織病) →L04:免疫抑制剤, J06C0:多価免疫グロブリン製剤-静注用, L01A0:アルキル化剤, L01G1:モノクローナル抗体抗腫瘍剤 CD20, M01C0:特定の抗リウマチ剤, R07D0:特発性肺線維症治療薬</p> <p>上記(1)(2)を100%とすると、免疫抑制剤の処方比率は各々(1)43.3%および(2)78.2%であり、9,835人に乗じると対象患者数は各々(1)4,258人および(2)7,691人と計算される。</p> <p>一方、小児に関しては、上記(1)(2)を100%とすると、14歳以下の比率が各々(1)0.42%(2)0.49%であり、各々対象患者数に乗じると小児患者数は各々(1)18人(2)37人と計算される。</p> <p>よって、本剤の治療対象患者は約4,300~7,700人、小児は約20~40人と推計した。</p> <p>以上をまとめると、①~⑤の対象患者数の合計は(1)41,573人(2)76,784人、小児は(1)257人(2)499人と計算される。</p> <p>よって、本剤の全対象患者は約42,000~77,000人、小児は約260~500人と推計した。</p> <p>注 1)学会要望書では顕微鏡的多発血管炎のみの患者数記載となっているが、本推定ではすべての全身性血管炎を含めている。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中  <input type="checkbox"/>治験実施中                      <input type="checkbox"/>承認審査中                      )</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない  <input type="checkbox"/>承認済み                      <input type="checkbox"/>国内開発中止                      <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし                      )</p> <p>(特記事項等)</p>



企業としての開発の意思

あり      なし

(開発が困難とする場合、その特段の理由)

「4. 実施すべき試験の種類とその方法案」に示したとおり、要望に挙げられた個々の疾患に対する治験の対象となり得る患者数は非常に限られることが想定されることや他の免疫抑制剤（アザチオプリン [AZA] やシクロホスファミド [CYC]）が要望された効能・効果で適応を取得しているなかで、国内にてミコフェノール酸モフェチル（MMF）を用いた比較試験の実施は困難であり、適応外薬使用問題の解決にはならないと考える。また、「医療上の必要性に係る基準」への該当性の「2. 医療上の有用性」に示した通り、現時点においては、本剤の本適応に対する十分なエビデンスが得られているとは言い難い。なお、本剤は海外からの導入品であり、ライセンス元の Roche 社が開発せず、承認を取得していない効能を国内のみで開発することは非常に困難である。

「医療上の必要性に係る基準」への該当性  
(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

## 1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

要望に挙げられた疾患は、重篤性に若干の違いはあると考えられるが、既に、先行する CYC, AZA に関する医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、「ア 生命に重大な影響がある疾患」に該当すると評価されている。

## 2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

本要望には病態の異なる複数の疾患が含まれており、国内外の位置づけは疾患ごとに大きく異なることから、はじめに企業見解の概要を示した上で個別の疾患ごとに示す。

要望されたすべての疾患において、AZA や CYC が承認されているため、「ア 既存の療法が国内にない」には該当しないと判断した。「イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」については、間質性肺炎（ILD）を伴う全身性強皮症（SSc）（SSc-ILD）患者を対象にした比較試験が実施されたため、SSc-ILD はイに該当するか議論があると思われるが、その他の疾患は該当しないと判断した。SSc-ILD に対する MMF の使用については、海外のガイドラインでは代替療法あるいは標準療法の不応例への使用の「提案」としての記載に留まっているため、将来的に欧米において標準療法として位置づけられることは推察されるものの、現時点では「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」には該当せず、「エ 上記の基準に該当しない」に該当すると判断した。また、既承認であるループス腎炎を除き、ILD を伴わない強皮症、腎炎を伴わない SLE、及びその他要望の疾患は「エ 上記の基準に該当しない」に該当すると判断した。

### 【強皮症】

本邦においては、CYC は「強皮症」の適応を取得しており、日本皮膚科学会のガイドライン（2016）<sup>1)</sup>及び強皮症研究会議のガイドライン（2017）<sup>2)</sup>において、

進行が予測される SSc-ILD に対して CYC の使用が推奨されている (推奨度: 1A, 1: 強く推奨する, A: 効果の推定値に強く確信がある)。一方, MMF は CYC の代替療法として使用することが提案されている (推奨度: 2C, 2: 提案する, C: 効果の推定値に対する確信は限定的である)。これらのガイドラインには MMF は CYC の代替療法として使用が記載されているが, 2016 年に公表された SSc-ILD 患者 142 例を対象に MMF の 24 カ月間経口投与の有効性と安全性を CYC の 12 カ月間経口投与及びそれに続くプラセボの 12 カ月間経口投与を対照として比較した Scleroderma Lung Study II (SLS II 試験)<sup>3)</sup>で示された MMF の良好な結果は反映されていない。SLS II 試験の主要評価項目は, 努力肺活量 (forced vital capacity: FVC) の正常予測値に対する百分率 (%FVC) の投与 24 カ月後までの変化であり, 両群間で有意差は認められなかったが, いずれの群においても %FVC は投与後に有意に改善し, 両群で類似した効果がみられた。安全性に関しては, MMF 群では CYC 群と比べ白血球減少症や血小板減少症の発現が有意に少なく, 治療の中止・脱落までの期間も有意に長く, MMF の忍容性及び毒性のプロファイルは CYC よりも良好であった。SLS II 試験の結果が反映された日本呼吸器学会及び日本リウマチ学会により近年公表されたガイドラインである「膠原病に伴う間質性肺疾患 診断と治療指針 (2020)<sup>4)</sup>」において, 「治療適応となる SSc-ILD に対しては CYC 又は MMF を選択する。」及び「SSc-ILD の病理像の主体は fNSIP (線維性非特異性間質性肺炎) であり, 現状では CYC 又は MMF が初期治療薬となる。」と記載されている。

海外においては, 本適応症が承認された国は無い。SLS II 試験の結果をもとに MMF の使用を推奨するレビュー及び一部の専門医によるコンセンサスステートメントが報告され, MMF の使用が徐々に増加していることは文献上で確認できるが, ガイドラインに関しては代替療法あるいは標準療法の不応例への使用の「提案」としての記載に留まっている。2017 年の欧州リウマチ学会 (EULAR) の Recommendation<sup>5)</sup>は, CYC を SSc-ILD の治療薬として推奨しており (推奨度: 1B/A, Level of evidence/Strength of recommendation), MMF は期待されているものの SLS II 試験の最終結果が明らかでなかったことから MMF の位置づけについて結論を出していない。また, 同様に SLS II 試験の結果が反映されていないが, 英国の BSR 及び BHPR ガイドライン (2016 年)<sup>6)</sup>は, SSc 患者での肺線維症に対する治療の項で CYC の点滴静注を推奨しており (推奨度: IA/B), MMF もまた代替治療あるいは CYC の終了後の治療として使用し得る (推奨度: II B) とされている。以上より, 将来的に欧米において標準療法として位置づけられることは推察されるものの, 現在の結論としては, エに該当すると判断した。

また, ILD を伴わない強皮症については, MMF の有効性を示す比較試験はなく, エビデンスが確立していないと考えられ, 欧米で標準的療法に位置づけられているとは言えず, エに該当すると判断した。

#### 【全身性エリテマトーデス (SLE)】

本邦においては、SLE に合併する腎炎であるループス腎炎に対して MMF は承認されているが、SLE としては承認されていない。日本呼吸器学会及び日本リウマチ学会のガイドライン (2020) <sup>4)</sup>において、「SLE-ILD の肺病変におけるエビデンスレベルの高い確立した治療法は認められない。」と記載されている。腎炎を伴わない SLE については、MMF の有効性を示す比較試験はなく、エビデンスが確立していないと考えられ、欧米で標準的療法に位置づけられているとは言えず、エに該当すると判断した。

【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）】

抗好中球細胞質抗体（ANCA）と関連する小型血管炎として、顕微鏡的多発血管炎，多発血管炎性肉芽腫症及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症は ANCA 関連血管炎と呼ばれている。日本呼吸器学会及び日本リウマチ学会のガイドライン

(2020) <sup>4)</sup>において、ILD を伴う ANCA 関連血管炎に対して使用される免疫抑制剤に MMF は記載されていなかった。なお、本ガイドラインには結節性多発動脈炎及び高安動脈炎の記載はなかった。また、本ガイドラインには顕微鏡的多発血管炎に伴う ILD に対し、治療方針が示されているものの、ANCA 関連血管炎診療ガイドライン (2017) <sup>7)</sup>に準じた形での治療を推奨するとも記載されていた。複数の関連学会による血管炎症候群の診療ガイドライン (2017 年改訂版) <sup>8)</sup>は ANCA 関連血管炎診療ガイドライン (2017) から抜粋されており、同様の内容が記述されている。血管炎症候群の診療ガイドラインでは顕微鏡的多発血管炎及び多発血管炎性肉芽腫症に対する MMF の使用は、CYC，リツキシマブともに使用できない場合でメトトレキサート (MTX) の使用推奨条件にも該当しない場合における治療とされており、推奨の強さは弱く、エビデンスの確実性は非常に低とされている。また、高安動脈炎に対する MMF の使用は、血管炎症候群の診療ガイドラインでは推奨クラス IIb (考慮してもよい)、エビデンスレベル B (単一のランダム化比較試験または非ランダム化研究から得られたエビデンス) とされており、近年公表された 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis (Figure 2 The 2018 EULAR algorithm for pharmacological treatment of Takayasu arteritis) <sup>9)</sup>では標準治療としては記載されていなかった。結節性多発動脈炎に対する MMF の使用は、血管炎症候群の診療ガイドライン <sup>8)</sup>の寛解導入療法(「表 19 結節性多発動脈炎の治療に関する推奨とエビデンス」) 及び寛解維持療法として示された免疫抑制剤に MMF は含まれていなかった。結節性多発動脈炎及び高安動脈炎を含む要望の疾患については、MMF の有効性を示す比較試験はなく、エビデンスが確立していないと考えられ、欧米で標準的療法に位置づけられているとは言えず、エに該当すると判断した。

	<p>【多発性筋炎，皮膚筋炎】</p> <p>日本呼吸器学会及び日本リウマチ学会のガイドライン（2020）<sup>4)</sup>において，ILDを伴う多発性筋炎及び皮膚筋炎に対しては，「MMFに関する報告は症例報告が主体であり，カルシニューリン阻害剤（CNI）やCYCより効果の優越性があるかは定かでない。」と記載されている。要望の疾患については，MMFの有効性を示す比較試験はなく，エビデンスが確立していないと考えられ，欧米で標準的療法に位置づけられているとは言えず，エに該当すると判断した。</p> <p>【混合性結合組織病，および難治性リウマチ性疾患】</p> <p>日本呼吸器学会及び日本リウマチ学会のガイドライン（2020）<sup>4)</sup>において，「混合性結合組織病に合併した肺線維症に対するステロイド，AZA，シクロスポリン，タクロリムス，MMFの有効性を示すエビデンスはない。」と記載されている。要望の疾患については，MMFの有効性を示す比較試験はなく，エビデンスが確立していないと考えられ，欧米で標準的療法に位置づけられているとは言えず，エに該当すると判断した。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<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																
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>																
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="408 1400 1383 1444">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="408 1444 504 1637" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="504 1444 1383 1489">販売名（企業名）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1489 1383 1534">効能・効果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1534 1383 1579">用法・用量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1579 1383 1637">備考</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1637 504 1830" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="504 1637 1383 1682">販売名（企業名）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1682 1383 1727">効能・効果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1727 1383 1771">用法・用量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1771 1383 1830">備考</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1830 504 2016" rowspan="4">独国</td> <td data-bbox="504 1830 1383 1874">販売名（企業名）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1874 1383 1919">効能・効果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1919 1383 1964">用法・用量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1964 1383 2016">備考</td> </tr> </tbody> </table>	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
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	承認なし
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況  <u>（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</u>  <u>み、該当国にチェックし、</u>  <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<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を下線）	
	米国	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	
	英国	ガイドライ ン名	①全身性血管炎 BSR and BHPR ガイドライン（全身性血管炎） <sup>10)</sup> 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 <sup>11)</sup> ④強皮症 BSR and BHPR ガイドライン（強皮症） <sup>6)</sup>
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	①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。 ②SLE

		中等度のループス（非腎疾患）及び重症の SLE に対して記載あり。 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。
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	①全身性血管炎 MMF（up to 3g/day） ②SLE MMF 2～3g/day
	ガイドラインの根拠論文	上記の 6),10),11) Rheumatology (Oxford). 2007 Mar; 46(3): 442-5. <sup>12)</sup> J Rheumatol. 2012 Jun; 39(6): 1241-7. <sup>13)</sup>
	備考	標準的使用の記載はなし
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	
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	

		所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		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

検索エンジンとして PubMed を使用し、要望書と同様に、以下の検索式及び制限条件 (Limits) で検索した (検索実施日: 2021年3月29日)。

Mycophenolate mofetil or CellCept or MMF 15,487

+ Microscopic Polyangiitis (顕微鏡的多発血管炎) 47 / Clinical trial 3

+ Granulomatosis with Polyangiitis (多発血管炎性肉芽腫症) 109 / Clinical trial 6

+ Polyarteritis Nodosa (結節性多発動脈炎) 25 / Clinical trial 0

+ Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (好酸球性多発血管炎性肉芽腫症) 37 / Clinical trial 1

+ Takayasu arteritis (高安動脈炎) 34 / Clinical trial 1

+ Systemic Lupus Erythematosus (全身性エリテマトーデス) 1197 / Clinical trial 93



- + Polymyositis OR / AND Dermatomyositis (多発性筋炎/皮膚筋炎) 97 / Clinical trial 1
- + Systemic Sclerosis (強皮症) 202 / Clinical trial 19
- + Mixed Connective Tissue Disease (混合性結合組織病) / Clinical trial 0

臨床試験 (clinical trial) の条件に該当する文献は、要望書の検索日 (2019年4月12日) から、本企業見解の検索日 (2021年3月29日) までに以下の疾患で新たに補足された。

Systemic Lupus Erythematosus (全身性エリテマトーデス) : 7文献 (86文献→93文献)

Systemic Sclerosis (強皮症) : 12文献 (7文献→19文献)

他の疾患では新たに補足された文献はなかった。

Systemic Lupus Erythematosus において新たに補足された MMF に関する文献は、すべて既承認であるループス腎炎の患者を対象とした文献であった。Systemic Sclerosis において新たに補足された MMF に関する文献は、多くが SSc-ILD を対象とした文献であり、SSc を対象とした MMF の比較試験はなかった。SSc-ILD に対象を限定した比較試験が 1 文献補足され、以下にその要約を示した。

Effect of mycophenolate mofetil (MMF) on systemic sclerosis-related interstitial lung disease with mildly impaired lung function: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial<sup>14)</sup>

報告年 : 2020 年

治療 : MMF vs プラセボ

実施地域 : インド

MMF の有効性と安全性は、中等度から高度の障害を有する SSc-ILD 患者において研究されており、軽度の肺機能障害を有する患者における MMF の試験は報告されていない。本試験は、努力肺活量 (forced vital capacity: FVC) が予測値に対して 70%以上の軽度の SSc-ILD に対する MMF の有効性と安全性を評価するための二重盲検無作為化プラセボ対照パイロット試験である。FVC が 70%以上の SSc-ILD 患者を MMF 又はプラセボのいずれかを 6 カ月間投与する群に無作為に割り付けた。MMF の用量は、500 mg の錠剤を開始時は 1 日 2 回の投与し、2 週間後に 1 日 3 回、4 週間後に 2 錠を 1 日 2 回 (2 g/日) に増量し、計 6 カ月間投与した。FVC、一酸化炭素肺拡散能 (diffusing capacity of carbon monoxide : DLCO)、modified Rodnan skin score (mRSS)、Short Form-36 v2、Mahler's Dyspnoea Index (MDI) 及び 6 分間の歩行距離 (6MWD) をベースラインと 6 カ月後に測定した。本試験に 41 例が含まれた (MMF 群 : 20 例、プラセボ群 : 21 例)。FVC は MMF 群では中央値で 2.7% (範囲 : -21%~9%) 減少し、プラセボ群では中央値で 1% (範囲 : -6%~10%) 増加した (P=0.131)。Short Form-36 v2 のスコアは両群で改善した。MDI、DLCO 及び 6MWD の変化量の中央値は MMF とプラセボ群で類似していた (MDI : 3 vs 3, DLCO : 1% vs 1.5%, 6MWD : 0 m vs 0 m)。MMF 群では、プラセボ群と比較し、mRSS が改善した (-5 vs -1, P=0.045)。すべての有害事象は MMF 群で 32 件、プラセボ群で 24 件、感染症は MMF 群で 14 件、プラセボ群で 10 件認められた。有害事象や感染症の発現頻度は両群で類似しており、MMF の忍容性は良好であった。本パイロット試験では、最小限の肺機能障害を有

する SSc-ILD に対し、MMF による肺機能の有意な改善は認められなかったが、皮膚の圧迫感の低減に効果を示した。これらの所見を検証するには、より大規模な試験が必要である。

その他、米国の請求データに基づくリアルワールドデータにより MMF の使用実態を示した 1 報も重要な論文と考え、以下に要約を示した。

#### 10. Disease frequency, patient characteristics, comorbidity outcomes and immunosuppressive therapy in systemic sclerosis and systemic sclerosis associated interstitial lung disease: a US cohort study<sup>15)</sup>

報告年：2020

治療：MMF 等の免疫抑制剤の米国での使用実態

実施地域：米国

目的：SSc 及び SSc-ILD のコホートの有病率の推定値と発症率を評価し、これらのコホートにおける患者の特徴、免疫抑制剤、及び併存疾患について調査する。

方法：専門家の相談を受けて開発されたアルゴリズムを使用し、米国の IBM MarketScan (2008～2017) 請求データベースからデータを取得した。SSc コホートには、新たに診断された患者(18 歳以上)で、SSc に対する 1 つ以上の診断請求がある患者を含めた。SSc-ILD コホートには、更に ILD の診断請求もある患者を含めた。ILD の 2 つ以上の診断請求又は代替の ILD 診断コードを使用した感度分析も実施した。

結果：1 つ以上の請求が必要な場合、SSc 及び SSc-ILD の 10 万人当たりの有病率は 72.1 及び 19.0 であった。SSc 及び SSc-ILD の 10 万人年当たりの発症率は 18.3 及び 4.3 であった。2 つ以上の請求を必要とする感度分析では、更に低い有病率 (SSc : 41.5, SSc-ILD : 13.3) 及び発症率 (SSc : 8.8, SSc-ILD : 1.6) の推定値が得られた。SSc-ILD の患者は年齢が高く、ベースラインでの併存疾患と診断のための検査数が増加していた。MTX と MMF が最も一般的に使われていた免疫抑制剤であった。SSc-ILD コホートの 12.7% の患者及び SSc コホートの 8.2% の患者がベースラインで免疫抑制剤による治療を受けていた。開始した免疫抑制剤は、SSc コホートでは MTX (48.4%), MMF (31.3%) 及び AZA (13.3%) が多く、SSc-ILD コホートでは MMF (52.6%), MTX (23.4%) 及び AZA (14.6%) が多かった。SSc コホート及び SSc-ILD コホートのそれぞれ合計 42.5% と 45.0% が安定した免疫抑制剤による治療を開始し、それぞれの内、21.7% 及び 19.4% が増量した。皮膚障害はフォローアップ中の両コホートで最も一般的な併存疾患であった。

結論：SSc は ILD の有無にかかわらず、米国では稀な疾患である。SSc-ILD と新たに診断された患者は、SSc と新たに診断された患者と比較し、より多くの免疫抑制剤による治療を受け、より多くの併存疾患を有していた。

※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

SSc-ILD に関しては、以下の治療アルゴリズムが提案されており、重要な文献と考えた。その他の疾患に関しては、要望書に挙げられた文献に追加すべき文献はなかった。

Scleroderma Clinical Trials Consortium 及び Canadian Scleroderma Research group の 170 名の専門家が評価した SSc-ILD に対する治療アルゴリズムが 2018 年に報告された<sup>16)</sup>。SSc-ILD の導入療法及び維持療法の第一選択薬として、MMF はそれぞれ 69% 及び 92% の専門家に支持された。本報告の要約を以下に記載する。

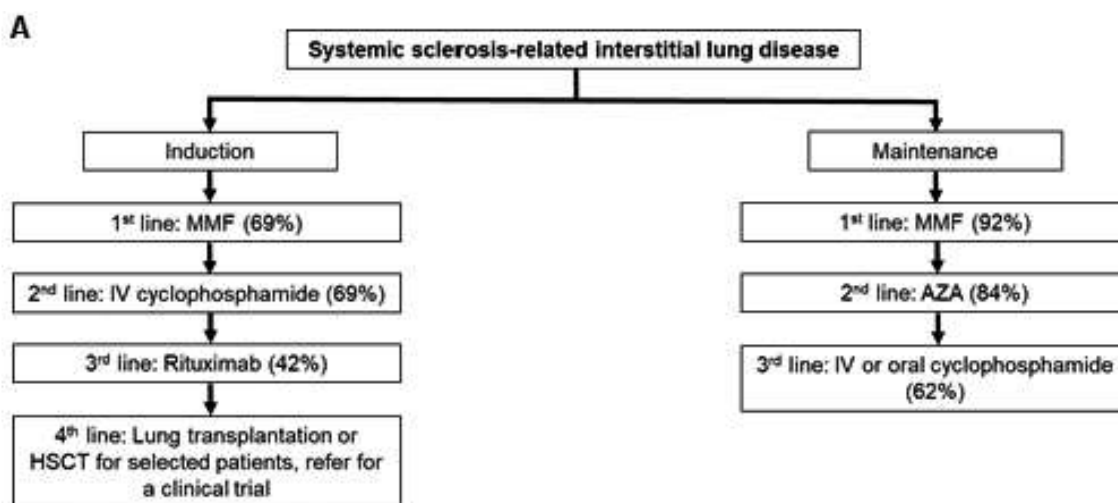
#### Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts<sup>16)</sup>

報告年：2018

目的：SSc の多くの側面において、治療に関する合意がなされていない。多くの SSc の専門家が支持する SSc の治療アルゴリズムを作成するため、本研究を行った。

方法：Scleroderma Clinical Trials Consortium 及び Canadian Scleroderma Research group の 170 名の専門家に、SSc の治療アルゴリズムに合意するかを 2016 年から調査した。62、54 及び 48 名の専門家（それぞれ 36%、32% 及び 28%）がそれぞれ 1、2 及び 3 回目の調査を完了した。

結果：SSc-ILD に対する治療（導入療法は MMF、CYC の静脈内投与及びリツキシマブ、維持療法の第一選択治療は MMF）は、本調査では 69% の専門家が同意した。SSc-ILD の治療アルゴリズムを下図に示した。以前の ILD の治療アルゴリズムから変更し、導入療法の第一選択薬を CYC の静脈内投与から MMF に置き換えた。以前の ILD に対する治療アルゴリズムでは、導入療法のアルゴリズムに同意した専門家は 24% のみであったが、維持療法のアルゴリズムに同意した専門家は 64% であった。



### (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>

UpToDate. Treatment and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis

(scleroderma). 2021<sup>17)</sup>

INITIATING THERAPY の項に「利用可能な最良のエビデンスに基づけば、有症状で進行が疑われる SSc-ILD 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、CYC と同等の治療効果があり、より良好な安全性プロファイルを有する MMF を選択する。」と記載されている。

<日本における教科書等>

追加すべきものはなし。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

追加すべきものはなし。

<日本におけるガイドライン等>

日本呼吸器学会及び日本リウマチ学会により近年公表されたガイドラインである「膠原病に伴う間質性肺疾患 診断と治療指針 (2020) <sup>4)</sup>」における要望の疾患に関連する記載を以下に示した。

##### 【強皮症】

「治療適応となる SSc-ILD に対しては CYC 又は MMF を選択する。」及び「SSc-ILD の病理像の主体は fNSIP であり、現状では CYC 又は MMF が初期治療薬となる。」と記載されている。

##### 【全身性エリテマトーデス (SLE)】

「SLE-ILD の肺病変におけるエビデンスレベルの高い確立した治療法は認められない。」と記載されている。

【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)】

ILD を伴う ANCA 関連血管炎に対しては使用される免疫抑制剤に MMF は記載されていないかった。

##### 【多発性筋炎, 皮膚筋炎】

ILD を伴う多発性筋炎及び皮膚筋炎に対しては、「MMF に関する報告は症例報告が主体であり, CNI や CYC より効果の優越性があるかは定かでない。」と記載されている。

##### 【混合性結合組織病, および難治性リウマチ性疾患】

「混合性結合組織病に合併した肺線維症に対するステロイド, AZA, シクロスポリン, タクロリムス, MMF の有効性を示すエビデンスはない。」と記載されている。

#### (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

現段階では海外のガイドラインでは標準治療として記載されていないものの, SLS II 試験

の結果を中心としたエビデンスが得られている SSc-ILD に関しては、本邦における MMF を使用した症例報告が Web（医学中央雑誌刊行会のデータベース）により 3 報<sup>18),19),20)</sup>補足された。

その他、要望書に挙げられた文献に追加すべき文献はなかった。

中外製薬安全性データベースにてセルセプトの発売から 2021 年 3 月 30 日までに入手している情報を確認した。

**【全身性エリテマトーデス（SLE）】**

適応外使用として入手している情報の内、上記疾患に対して本剤が用いられた症例は 232 例であった。

**【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）】**

適応外使用として入手している情報の内、上記疾患に対して本剤が用いられた症例は 45 例であった。

**【多発性筋炎，皮膚筋炎】**

適応外使用として入手している情報の内、上記疾患に対して本剤が用いられた症例は 35 例であった。

**【強皮症】**

適応外使用として入手している情報の内、上記疾患に対して本剤が用いられた症例は 31 例であった。

**【混合性結合組織病，および難治性リウマチ性疾患】**

適応外使用として入手している情報の内、上記疾患に対して本剤が用いられた症例は 14 例であった。

**（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について**

現段階では海外のガイドラインでは標準治療として記載されていないものの、SLS II 試験の結果を中心としたエビデンスが得られている SSc-ILD について、「要望効能・効果」、「要望用法・用量」及び「臨床的位置づけ」に関する企業見解を以下に示した。

**< 要望効能・効果について >**

SLS I 試験<sup>21)</sup>では、SSc-ILD において、プラセボに対する統計学的に有意な CYC の呼吸機能改善効果が認められた。SLS II 試験は、MMF の CYC に対する優越性を検証する試験ではあったが、MMF は呼吸機能に対して CYC と類似した効果がみられ、MMF の忍容性は CYC より優れていた。これらの試験の結果から、慢性に進行する SSc-ILD の治療薬として MMF は CYC よりも適していると考えられ、SSc-ILD に対する MMF の使用の妥当性は理解できる。

また、小児の SSc-ILD 患者は成人より更に希少であり、ガイドライン、教科書、臨床試験などの情報も限定的であるが、小児ではステロイドによる成長障害を避ける必要が高く、成人と同様に小児においても、安全性プロファイルが CYC と比較して良好な MMF の使

用の妥当性は理解できる。

<要望用法・用量について>

SSc-ILD に対する国内外のガイドライン及び教科書で推奨用量に関連する記載があったものを以下に示す。また、(1) に示した国内外の公表文献で使用された MMF の用量を以下に示す。

1) 日本皮膚科学会<sup>1)</sup>及び強皮症研究会議<sup>2)</sup>のガイドラインでの推奨用量

MMF の 1 日投与量として以下のように記載されている。

「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) 日本呼吸器学会及び日本リウマチ学会のガイドライン (2020)<sup>4)</sup>での推奨用量

MMF の投与方法/用量として以下のように記載されている。

「経口/250~1,000 mg を 1 日 2 回。上限を 3,000 mg/日とする。腎機能、病状に応じ、適宜、投与量調整」

3) UpToDate<sup>17)</sup>での推奨用量

推奨用量に関して以下のように記載されている。

MMF の用法・用量は通常 1 日 1.5~3.0 g 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 試験では、開始時 500 mg を 1 日 2 回、その後 3 から 4 カ月かけて至適用量まで増量していた。

4) 中外製薬安全性データベースでの用量

セルセプトの発売から 2021 年 3 月 30 日までに入手している情報を確認した。適応外使用として入手している情報の内、強皮症又は皮膚筋炎に伴う ILD に対して本剤が用いられた症例は 30 例であった。30 例の内、MMF の 1 日投与量が明らかな症例は 10 例で、0.5 g が 1 例、1 g が 3 例、1.5 g が 3 例、2 g が 1 例、3 g が 2 例であった。

SSc-ILD を対象とした臨床試験における MMF の用量は 0.5~3.0 g/日の範囲であり、多くの試験で 1 日 2 回に分けて投与されていた。SLS II 試験では、開始用量 0.5 g を 1 日 2 回から最大用量 1.5 g を 1 日 2 回に増量にしていた。中外安全性データベースで確認された SSc-ILD を有する国内症例 15 例の用量の範囲は 0.5~3.0 g/日であった。自己免疫疾患であるループス腎炎に対する本邦における用法・用量は 1 回 250~1,000 mg を 1 日 2 回経口投与 (上限 1 日 3,000 mg) であり、この最大投与量が SLS II 試験で使用された最大投与量であること、SSc-ILD が病態や重症度が一様ではないことを考慮すると、ループス腎炎での推奨用法・用量である「成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 250~1,000 mg 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 3,000 mg を上限とする。」と同等とするのは合理的であると考えられる。また、小児の SSc-ILD 患者は成人より更に希少であり、MMF の用法・用量に関する情報も限定的であるが、成人と同様に小児の SSc-ILD 患者においても小児のループス腎炎患者に対する承認用法・用量である「小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 150~600 mg/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2,000 mgを上限とする。」と同等とするのは合理的であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

要望されたMMFの効能・効果である「強皮症に伴う間質性肺疾患の増悪抑制、改善」は、MMFはCYCと比較して同等の効果を持ちながらも、明らかに忍容性が優れているという結果が得られたSLS II試験を中心に、エビデンスが蓄積され、MMFの使用を推奨するレビュー及び一部の専門医によるコンセンサスステートメントが報告され、MMFの使用が徐々に増加していることは文献上で確認できる。

以上のことから、国内において承認された際にはCYCに代り安全性プロファイルが優れたMMFが選択される可能性が考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

現段階では海外のガイドラインでは標準治療として記載されていないものの、SLS II試験の結果を中心としたエビデンスが得られているSSc-ILDに関する当該項目の企業見解を以下に示した。

希少疾患のSScは患者数が限られることに加え、ILDを合併する患者数は更に絞られる。また、SSc及びSSc-ILDの治療は早期介入が最近のトレンドとなっており、臨床試験を実施する際にも罹病期間が短い患者を対象としている。SLS II試験及びニンテダニブのSENSCIS試験など、SSc-ILD患者を対象とした多くの試験では、いずれもレイノー現象以外のSSc症状の発症から7年以内の患者を対象としている。したがって、治験の対象となり得る患者数は非常に限られることが想定される。更に、ニンテダニブがSSc-ILDの効能・効果を国内において2019年12月に取得したこと等も考慮すると国内にて比較試験の実施は困難であり、適応外薬使用問題の早期解決にはならないと考える。

一方、MMFは国内既承認の効能・効果において、明確な人種差が認められていないことから、海外で実施されたSLS II試験で認められたMMFのSSc-ILDに対する有効性は日本人に対しても期待できる可能性がある。更に、SLS II試験の用量は、国内既承認の用量の範囲内であることから、日本人の安全性は既存のデータで担保できることが想定される。また、SSc-ILDや既承認のループス腎炎以外の要望に挙げた複数の疾患については、それぞれ異なる疾患であり、個々の疾患に対する国内患者数は限定されている。したがって、薬剤の有用性の評価を可能にするような臨床研究実施は極めて困難であると考えられる。

#### 5. 備考

<その他>

なし

#### 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. 全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン. 日本皮膚科学会 2016.

- 2) 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療 GL 作成委員会. 全身性強皮症 限局性強皮症 好酸球性筋膜炎 硬化性萎縮性苔癬 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン. 強皮症研究会議 2107. (要望-55)
- 3) Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleeup EC, et al. 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):708-19. (要望-29)
- 4) 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 2020.
- 5) Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug;76(8):1327-39.
- 6) Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K, et al; BSR and BHRP Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHRP guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Oct;55(10):1906-10. (要望-6)
- 7) ANCA 関連血管炎診療ガイドライン (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 2017.
- 8) 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 2018.
- 9) Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan;79(1):19-30.
- 10) Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, et al; 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. (要望-3)
- 11) Gordon C, Amissah MB, Gayed M, Brown S, Bruce LN, D'Cruz D, et al; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)* 2018 Jan 1;57(1):e1-e45. (要望-4)
- 12) Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis--a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Mar;46(3):442-5. (要望-28)
- 13) Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jimenez SA. 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. (要望-25)



- 14) Naidu GSRSNK, Sharma SK, Adarsh MB, Dhir V, Sinha A, Dhooria S, et al. Effect of mycophenolate mofetil (MMF) on systemic sclerosis-related interstitial lung disease with mildly impaired lung function: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Rheumatol Int.* 2020 Feb;40(2):207-16.
- 15) Li Q, Wallace L, Patnaik P, Alves M, Gahlemann M, Kohlbrenner V, et al. Disease frequency, patient characteristics, comorbidity outcomes and immunosuppressive therapy in systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a US cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Nov 6;keaa547.
- 16) Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE; Scleroderma Algorithm Group. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Nov;70(11):1820-8.
- 17) UpToDate. Treatment and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma). 2021.
- 18) 中下珠緒, 吉田晃, 地嶋暁, 本島新司. 治療抵抗性の SSc-ILD に対して MMF を投与した二例. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集63回 Page758(2019.03).
- 19) 高田俊範, 青木亜美, 朝川勝明, 坂上拓郎, 森山寛史, 成田一衛. 本邦の膠原病に伴う間質性肺疾患に対するミコフェノール酸モフェチルの安全性と有効性. 日本呼吸器学会誌(2186-5876)4巻増刊 Page257(2015.03).
- 20) 佐藤裕範, 井上祐三朗, 藤田雄治, 工藤可奈子, 山本健, 山出史也, 山口賢一, 他. 間質性肺炎を合併した若年性全身性強皮症に対して, ミコフェノール酸モフェチル(MMF)を初期治療として選択し, 良好な経過を得た1例. 日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集25回 Page144(2015.10).
- 21) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006 Jun 22;354(25):2655-66.