

(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 (3))

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	IVS-27
	成分名 (一般名)	ミコフェノール酸 モフェチル
	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。)	<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 <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 <small>※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。</small> <input checked="" type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの
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。)	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 (要望された用法・用量について記載する。)	ミコフェノール酸 モフェチル (MMF) を 1,000~1,200 mg/m ² /日 (最大投与量 2 g/日) 分2 を経口投与する。
	備考	(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。 ■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>年間 200～300 人の発症 <推定方法> 国内では年間約 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）となる¹⁾。</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>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>現在の状況としては、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試験 (jRCTs051180081)」の結果が、腎臓学領域のトップジャーナルである Journal of the American Society of Nephrology に 2022 年に掲載され²⁾、本試験で得られたエビデンスをもとに、日本腎臓学会及び日本小児腎臓病学会により作成された「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」³⁾が 2022 年に公表され、「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%)」と記載された。また、本邦では、SDNS/FRNS (ステロイド依存性ネフローゼ症候群又は頻回再発型ネフローゼ症候群) に対するミコフェノール酸 モフェチル (MMF) の使用は 2022 年 2 月から保険償還されており、2008 年 4 月～2021 年 9 月における DPC データから特発性ネフローゼ症候に群対する MMF の使用が推察された⁴⁾。したがって、MMF の有効性及び安全性については医学薬学上公知であると考えられ、公知申請による承認取得により適応外使用問題を解決することが望ましいと考える。なお、MMF は海外からの導入品であり、ライセンス元の Roche 社は要望の適応症について開発の意思がない。</p>

<p>「医療上の必要性に係る基準への該当性（該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>本要望の適応症である「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）」は、既存の免疫抑制剤を用いてもステロイドの投与を中止できず、ステロイドの継続投与が避けられない。そのため、ステロイドの副作用、特に小児では成長障害、骨粗鬆症などが問題となる。成長期のステロイドの投与により引き起こされる低身長、骨粗鬆症による脊椎圧迫骨折や大腿骨壊死などの副作用の特性から、対象の疾患は「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。</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 checked="" type="checkbox"/>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</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>本邦では「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）」を適応症としてリツキシマブが承認されている。リツキシマブ治療によりステロイドや免疫抑制剤の減量・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する傾向があり⁵⁾、リツキシマブ治療後の再発を防ぐための新たな治療が必要となっている。この臨床的な必要性を受け、「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）」²⁾が先進医療 B として実施された。本試験の結果を受け、日本腎臓学会及び日本小児腎臓病学会により作成された「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」³⁾が公表され、「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%）」と記載された。以上より、「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」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 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を下線	
	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を下線	
	根拠とする論文等の名称	
	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)	
	試験成績の概要	
	特に優れた試験成績と判断した理由	
	希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由（該当する場合には記載する。）	
	備考	
先進医療 B での実績	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 [先進医療 B 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）	
	実績の概要 （結果が得られている場合）	
	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>

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³⁾の解説には以下の記載あり、本要望に対する主要なエビデンスを示す jRCTs051180081 試験の公表文献²⁾と、それを行うに至った 2 報の公表文献^{6),7)}が示されている。したがって、これら 3 つの文献は重要であると考ええる。

解説

リツキシマブ治療の後療法としては、2009 年に Kamei らによって行われた小児期発症難治性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単回投与の観察研究 (n=12 人)⁶⁾の結果で、後療法としてミコフェノール酸モフェチルを用いていた 3 人のうち 2 人が長期寛解を維持したと報告され、リツキシマブの後療法としてのミコフェノール酸モフェチルの可能性が示唆された。この結果をふまえ、Ito らはリツキシマブの後療法としてミコフェノール酸モフェチルを投与し、リツキシマブの総投与回数の減少と無再発期間の延長を目指したパイロット研究を日本人患者 16 人を対象として行い、リツキシマブ投与後の平均再発回数 (回/年) は、リツキシマブ 1 回投与+ミコフェノール酸モフェチル 1 年間併用群 9 例のほうがリツキシマブ 1 回投与群 7 例よりも有意に少ないことを示した (0.4 回/年 vs. 2.3 回/年, $p<0.005$)⁷⁾。重篤な有害事象も認められず、ミコフェノール酸モフェチルはリツキシマブの後療法として有用であると考えられ、わが国で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後の寛解維持療法としてのミコフェノール酸モフェチルの有効性と安全性を評価するため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 (JSKDC07 試験, UMIN 試験 ID : UMIN000014347, jRCT 臨床研究実施計画番号 : jRCTs051180081)²⁾が行われるにいたった。

本臨床試験は、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患者を対象として、寛解維持療法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 回静注投与した後に、ミコフェノール酸モフェチルもしくはプラセボを 1,000~1,200 mg/m²/日 (最大投与量 2 g/日) 分 2 で 17 か月間経口投与し、その有効性と安全性を評価している (各群 43 名ずつ, 計 86 名が参加)。主要評価項目の試験治療期間及び追跡期間を通じて (ミコフェノール酸モフェチル投与終了後の経過を含む) の treatment failure* 発生までの期間の中央値は、ミコフェノール酸モフェチル群は 784.0 日、プラセボ群では 472.5 日と、ミコフェノール酸モフェチル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 ($p=0.0694$)。しかし、事後解析ではあるが、試験治療期間中 (ミコフェノール酸モフェチルならびにプラセボ内服中) の treatment failure 発生までの期間の中央値は、ミコフェノール酸モフェチル群は未到達、プラセボ群では 493.0 日であり、ミコフェノール酸モフェチル群のプラセボ群に対するハザード比は 0.202 ($p=0.0001$) と treatment failure 発生を 80%抑制した。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、ミコフェノール酸モフェチル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 回/人・年，ハザード比：0.257, 95%信頼区間：0.084～0.480)，試験治療期間中のステロイド投与量も有意に減少した（平均±標準偏差：4.45 ± 3.52 vs. 10.45 ± 12.49 mg/m²/日, p=0.0004）。また有害事象に関しては，治療を要した感染症がミコフェノール酸モフェチル群に多かった（1.59回 vs 0.82回, 平均比:1.94 (95%信頼区間 1.07～3.52))が, infusion reaction ならびに遅発性好中球数減少の頻度に差はなく，死亡例もなく，安全性は許容範囲であった。以上の結果から，著者らは，統計的には証明されなかったが，リツキシマブ治療後のミコフェノール酸モフェチル維持療法は，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の寛解を維持するための選択肢となり得ると結論している。

***treatment failure**

JSKDC07 試験では，観察期間中に発生した①頻回再発，②ステロイド依存性，③ステロイド抵抗性と定義している。

上記の公表文献の以外に，難治性，リツキシマブ治療後に限らず，ネフローゼ症候群に対して MMF が投与された国内外の臨床試験の公表文献を，検索エンジンとして PubMed を使用し, 以下の検索式及び制限条件で新たに検索した(検索実施日：2023年2月27日)。

検索式：(Mycophenolate mofetil or CellCept or MMF or mycophenolic acid) AND (nephrotic syndrome) AND (children or pediatric)

下線部は要望書の検索対象を拡張するため検索式に追加した。

制限条件：Clinical Trial

検索結果：35件

補足された 35 文献の中で，本要望の適応症である「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）」を対象とし，リツキシマブ治療に引き続き，寛解維持療法として MMF を投与した文献はすべて要望書に記載されており，追加すべき文献はなかった。

なお，要望の適応症とは異なるが，ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRNS) の小児患者を対象に，リツキシマブ治療に引き続き，MMF とシクロスポリンによる治療を比較するランダム化試験⁸⁾が上記の検索で補足されたため，以下にその要約を示した。

1. Randomized controlled trial to compare safety and efficacy of mycophenolate vs. cyclosporine after rituximab in children with steroid-resistant nephrotic syndrome⁸⁾

報告年：2022年

治療：MMF vs シクロスポリン

実施地域：イラン

目的：小児 SRNS 患者におけるリツキシマブ投与後の維持療法としての MMF

とシクロスポリンを比較した際の安全性と有効性は不明である。

試験デザインと設定：多施設共同ランダム化比較試験

患者：2～6歳の小児 SRNS 患者66例

介入：リツキシマブによる導入療法 (375 mg/m²) を実施後に MMF 1000 mg/m²/日 (32例) 又はシクロスポリン5 mg/kg/日 (34例) を12週間投与する治療群にランダムに割り付けた。

主な評価項目：完全寛解及び有害事象

結果：完全寛解した患者は、MMF 群で26例 (83.1%)、シクロスポリン群で21例 (61.7%) であった (P=0.02)。寛解までの期間の中央値は MMF 群の方がシクロスポリン群よりも短かった (2.64カ月 vs. 3.4カ月, ハザード比: 0.61, 95% 信頼区間: 0.74~0.90, P=0.03)。初回の再発までの期間の中央値はシクロスポリン群と比較して MMF 群で長く (10.8カ月 vs. 8.0カ月, ハザード比: 1.12, 95% 信頼区間: 1.31~1.54, P=0.01)、これは2群における B 細胞の回復までの期間の中央値と有意に関連していた (MMF 群8.6カ月, シクロスポリン群5.2カ月, P=0.02)。有害事象の発現率は、シクロスポリン群と比較して MMF 群で低かった (59.3% vs. 76.4%, P=0.03)。

結論：初期の SRNS の小児患者において、リツキシマブ投与後の MMF はシクロスポリンと比較し、有害事象の発現が少なく、寛解を維持する点で優れていた。長期の潜在的合併症を同定するためには、長期追跡による追加の質の高いランダム化対照試験が必要である。

※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

(1) で使用した PubMed の検索式の制限条件を Review 又は Systematic Review として検索した結果、本要望の適応症である「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)」を対象とした MMF のメタ・アナリシスが1報⁹⁾が補足された。ただし、本メタ・アナリシスでは MMF の投与はリツキシマブ治療後としていない。また、本メタ・アナリシス (2021年⁹⁾) には jRCTs051180081試験の結果 (2022年) は含まれていない。本メタ・アナリシスの要約を以下に記載した。

Mycophenolate mofetil in the treatment of steroid-dependent or frequently relapsing nephrotic syndrome in children: a meta-analysis (2021)⁹⁾

【目的】本メタ・アナリシスの目的は、小児 SDNS/FRNS に対する MMF の有効性及び安全性を評価することである。【方法】PubMed, Cochrane Library, Embase, China National Knowledge Infrastructure 及び Wan Fang database における試験、特にランダム化比較試験を検索した。Review Manager 5.3 software を用いてデータを解析した。GRADE pro-Guideline Development Tool online software

を用い、エビデンスの質を評価した。【結果】620の試験を最終的に特定し、その内、5つのランダム化比較試験と1つの前向きコホート試験（計447名の小児）を解析に含めた。(1)1年以内の無再発率は、MMF群はレバミゾール群を上回っていたが（比の差=0.13, 95%信頼区間：0.02~0.24, P=0.02）、カルシニューリン阻害薬群を上回らなかった（比の差=-0.27, 95%信頼区間：-0.40~-0.14, P<0.0001）。(2)1年以内の再発数は、MMF群がカルシニューリン阻害薬群及びレバミゾール群より少なかった（平均の差=-0.26, 95%信頼区間：-0.45~-0.08, P=0.005）。(3)プレドニゾンの累積投与量は、MMF群が対照群より低かった（標準化した平均の差=-0.32, 95%信頼区間：-0.53~-0.11, P=0.003）。(4)副作用の発生率は、MMF群と対照群の間に有意差はなかった（比の差=0.02, 95%信頼区間：-0.04~0.09, P=0.46）。【結論】小児SDNS/FRNSに対するMMFは、カルシニューリン阻害薬及びレバミゾールと比較し、1年以内の再発数及びプレドニゾンの累積投与量の低下に一定の利点がある。しかしながら、評価した試験の量と質は限られているため、上記の結論は、より質の高いランダム化比較試験により検証する必要がある。

なお、要望の適応症とは異なるが、近年公表されたステロイド感受性ネフローゼ症候群（SSNS）の小児患者に対するMMFを含む各種治療のメタ・アナリシス¹⁰⁾及びレビュー¹¹⁾が上記の検索で補足されたため、MMFに関連する記載を以下に示した。

Cochrane Database of Systematic Reviews: Non - corticosteroid immunosuppressive medications for steroid - sensitive nephrotic syndrome in children (2020)¹⁰⁾

【目的】再発性経過及び初発のエピソードを有する小児SSNS患者を対象にコルチコステロイド以外の免疫抑制薬のベネフィットと有害性を評価した。【検索方法】2020年3月10日までのCochrane Kidney and Transplant Register of Studiesを検索した。試験はCENTRAL, MEDLINE及びEMBASE, 会議議事録, International Clinical Trials Register (ICTRP) Search Portal及びClinicalTrials.govにより特定した。【選択基準】小児SSNS患者を対象とし、コルチコステロイド以外の免疫抑制剤とプラセボ, コルチコステロイド（プレドニゾン又はプレドニゾロン）又は無治療との比較を行ったランダム化比較試験又は準ランダム化比較試験を含めた。【主な結果】MMFとレバミゾールは12カ月後までに再発する患者数に関しては同様の影響を及ぼす可能性がある（1試験, 149例：リスク比：0.90, 95%信頼区間：0.70~1.16）。MMFとシクロスポリンは再発する患者数に関しては同様の影響を及ぼす可能性がある（2試験, 82例：リスク比：1.90, 95%信頼区間：0.66~5.46, 確実性の低いエビデンス）。MMFはシクロスポリンに比べて多毛症（3試験, 140例, リスク比：0.23, 95%信頼区間：0.10~0.50）及び歯肉肥厚（3試験, 144例, リスク比：0.09, 95%信頼区間：0.07

～0.42) を引き起こす可能性が低い (確実性の低いエビデンス)。

Update on the treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome (2020)¹¹⁾

Mycophenolate mofetil

MMF は、FRNS 及び SDNS 患者に対するステロイドの減量療法として広く認められている。MMF がプレドニゾロンを用いずに寛解に誘導できるかどうかは依然として不明である。より多くのデータが利用可能になるまでは、再発の治療にプレドニゾロンを処方すべきである。MMF の有効性は、2000 年代初期に実施された MMF 単独投与又は低用量のプレドニゾロンとの併用投与による多数の非対照試験から示唆されている。2008 年に小規模試験により、MMF に対するシクロスポリンの優越性が示唆された¹²⁾。この点については Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) により研究されており、多施設共同非盲検ランダム化クロスオーバー試験において、小児 FRNS 患者 60 例に対して MMF 又はシクロスポリンの 1 年間投与の有効性及び安全性を比較した¹³⁾。シクロスポリンと MMF のトラフ濃度をそれぞれ 80～100 ng/mL 及び 1.5～2.5 mg/mL としたとき、シクロスポリンは MMF よりも優れていた。しかしながら、事後解析では、MMF の AUC が $>50 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ の場合、その効果はシクロスポリンと同等であることが分かり、MMF の高用量を必要とする患者がいることが示された。後向き解析によりこの所見が確認されており、SSNS に対して MMF を投与する際は腎移植で一般的に使用される用量よりも高用量で処方されるべきであり、 $45 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 超の AUC を目標とすることを指針とすべきであることが示唆されている。MMF の AUC を測定できない施設があるため、標準用量である $1200 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ で治療を開始し、副作用が発現しない再発性の小児では慎重に最大 $1800 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ まで増量することができる。これらの高用量は、小児 SSNS 患者を対象とした臨床試験で正式に評価されたことはないが、青年及び成人を対象としたループス腎炎の寛解導入試験で使用されている。

小児 SSNS 患者における MMF の安全性は満足できるものであり、主な副作用は患者の 3%～11% の患者で報告されている消化管に対するものである。これらの副作用は時間の経過とともに改善する傾向がある。そうでない場合は、ミコフェノール酸ナトリウムの腸溶性製剤を試みてもよく、しばしば忍容性が改善される。全体として、MMF はカルシニューリン阻害剤より副作用が少ないようである。このため、本レビューの著者を含む多くの医師は、カルシニューリン阻害剤とは対照的に、ステロイドの減量療法が長期間必要な場合、MMF を処方することを好む。

(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

3. (1) に示した jRCTs051180081 試験の公表文献²⁾と jRCTs051180081 試験を行うに至った 2 報の公表文献^{6),7)}は国内での臨床試験の結果である。この他、3.

(1) で示した文献検索から、リツキシマブ投与後にシクロスポリンを投与し、その後 MMF に切り替えた国内の報告が 2 報^{14),15)}認められた。

国内における難治性の小児ネフローゼ症候群に MMF を使用した公表文献を補足するため、検索エンジンとして医中誌 Web (医学中央雑誌刊行会のデータベース) を使用し、以下の方法で検索した (検索実施日: 2023 年 2 月 27 日)。

検索式: (ミコフェノール酸 + セルセプト + MMF) * (ネフローゼ) * (小児)

論文種類: 原著論文, 総説, 会議録

検索結果: 133 件

検索により捕捉された 133 報の内、難治性の小児ネフローゼ症候群に MMF が使用されていた症例報告は多数認められた¹⁶⁾⁻⁵³⁾。

(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>

先進医療 B として国内で実施した「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試験 (jRCTs051180081)」²⁾から MMF の有効性及び安全性のエビデンスが得られ、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³⁾が公表され、「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%)」と記載された。国際的な KDIGO ガイドライン (2021)⁵⁴⁾においても、jRCTs051180081 試験の結果 (2022 年) が反映されていないが、MMF の使用が記載されている (記載内容は下記参照)。また、3. (3) に示したように難治性の小児ネフローゼ症候群に対して国内での使用例が多く報告されている。なお、本邦では SDNS/FRNS に対する MMF の使用は 2022 年 2 月から保険償還されており、2008 年 4 月~2021 年 9 月における DPC データから特発性ネフローゼ症候群に対する MMF の使用が推察され⁴⁾、MMF の有用性は広く受け入れられている状態にあると考えられた。以上から、要望の効能・効果は妥当であると考えられる。

KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases⁵⁴⁾

Chapter 4: Nephrotic syndrome in children

報告年: 2021

Practice Point 4.3.2.5: 経口シクロホスファミド, レバミゾール, MMF, リツキシマブ, カルシニューリン阻害薬などのグルココルチコイド減量薬の投与を開始する前に、グルココルチコイドにより寛解となっていることが理想的である。グルココルチコイド減量の開始後 2 週間以上はグルココルチコイドの併用

投与が推奨される。

Practice Point 4.3.2.6：経口シクロホスファミド、レバミゾール、MMF、リツキシマブ、カルシニューリン阻害薬の中から最も適切なグルココルチコイド減量薬の選択には、リソース、アドヒアランス、副作用、患者の希望などの特定の患者に関連する問題を慎重に考慮する必要がある。FRNS には、経口シクロホスファミド及びレバミゾールがグルココルチコイド減量薬として望ましい。SDNS の小児には、グルココルチコイドの減量よりも MMF、リツキシマブ、カルシニューリン阻害薬のほか、より少ないケースでは、経口シクロホスファミドが望ましい場合がある (Figure 41)。

Figure 41 (MMF に関する記載を図から抜粋)

代替治療 MMF	開始用量 1200 mg/m ² /日 (分2)	ミコフェノール酸の目標血中濃度曲線下面積 > 50 µg·h·mL*。MMF は投与を中止すると、ほとんどの小児患者で再発するため、少なくとも 12 カ月投与を継続する。MMF による著しい腹痛がみられた小児患者では、他のミコフェノール酸類似体 (ミコフェノール酸ナトリウム等) は等価の用量で投与できる (ミコフェノール酸ナトリウム 360 mg は MMF 500 mg に対応する)。
-------------	--	---

*Gellermann et al¹³⁾

<要望用法・用量について>

jRCTs051180081 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、有効性及び安全性のエビデンスが示された。小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 補遺版に記載された治療例にも同様の用法・用量が示された。保険償還における「当該使用例の用法・用量」においても、「小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1 日 1,000～1,200 mg/m² (又は 24～36mg/kg, 最大 2,000 mg) を 2 回に分けて経口投与する。」と記載されている。また、DPC データを用いた特発性ネフローゼ症候群に対する MMF の国内臨床使用実態を評価した文献⁴⁾では、97.9%の患者で最大投与量は 2 g 以下であった。以上から、要望の用法・用量は妥当であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

小児期発症 SDNS/FRNS に対して、リツキシマブ治療後の再発を防ぐための新たな治療が必要となっており、プラセボ対照比較試験に基づく寛解維持療法としての MMF の有効性及び安全性のエビデンスが得られ、その結果をもとに診療ガイドラインに MMF の投与が反映されたことから、医療上の有用性は高いと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 特になし

先進医療 B として国内で実施した「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試験 (jRCTs051180081)」²⁾から MMF の有効性や安全性のエビデンスが得られ、日本腎臓学会及び日本小児腎臓病学会により作成された「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」³⁾が公表され、「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%)」と記載された。なお、本邦では SDNS/FRNS に対する MMF の使用は 2022 年 2 月から保険償還されており、2008 年 4 月～2021 年 9 月における DPC データからも特発性ネフローゼ症候群に対する MMF の使用が推察され⁴⁾、MMF の有用性は広く受け入れられている状態にあると考えられた。以上から、要望の適応症に対しては、小児を対象とし、27 医療機関による長期の試験期間 (2015 年 6 月～2019 年 11 月 [最初の症例の登録～最終症例の観察終了]) を要した上述の jRCTs051180081 試験を中心にエビデンスが得られ、既に国内ガイドラインで推奨され、広く使用されていることから、追加の試験は不要であり、公知申請が妥当であると考えられる。

5. 備考

<その他>

1)

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) Iijima K, Sako M, Oba M, Tanaka S, Hamada R, Sakai T, et al.; 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;33:401-19.
- 3) 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>

- 4) 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;26:1005-13.
- 5) Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tsuchida N, Kamei K, et al.; Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:1273-81.
- 6) Kamei K, Ito S, Nozu K, Fujinaga S, Nakayama M, Sako M, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1321-8.
- 7) Ito S, Kamei K, Ogura M, Sato M, Fujimaru T, Ishikawa T, et al. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1823-8.
- 8) Assadi F, Mazaheri M, Sadeghi-Bodj S. Randomized controlled trial to compare safety and efficacy of mycophenolate vs. cyclosporine after rituximab in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pharmacotherapy* 2022;42:690-6.
- 9) Xiang X, Qiu SY, Wang M. Mycophenolate mofetil in the treatment of steroid-dependent or frequently relapsing nephrotic syndrome in children: a meta-analysis. *Front Pediatr* 2021;9:671434.
- 10) Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;4:CD002290.
- 11) Zotta F, Vivarelli M, Emma F. Update on the treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2022;37:303-14.
- 12) Dorresteijn 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;23:2013-20.
- 13) Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U; Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1689-97.
- 14) Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y, et al. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22:71-6.

- 15) Fujinaga S, Sakuraya K, Yamada A, Urushihara Y, Ohtomo Y, Shimizu T. Positive role of rituximab in switching from cyclosporine to mycophenolate mofetil for children with high-dose steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015;30:687-91.
- 16) 高橋俊成, 池田麻衣子, 岩渕蒼太, 齋藤美沙子, 八木悠貴, 佐原寛太郎, 他. 頻回再発型ネフローゼ症候群に対してミコフェノール酸モフェチルが有効であった2例. *日本小児科学会雑誌* 2022;126:1656.
- 17) 南裕佳, 平本龍吾, 篠塚俊介, 松本真輔, 江口広宣, 秋草文四郎. 難治性ネフローゼ症候群患者に対するリツキシマブ後のミコフェノール酸モフェチルの長期投与に関する有効性と安全性の検討. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2022;35:87-92.
- 18) 南裕佳, 柴田結衣, 坂野嘉紀, 篠塚俊介, 松本真輔, 江口広宣, 他. 当院での難治性ネフローゼ症候群患者に対するリツキシマブとミコフェノール酸モフェチルの使用経験. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2020;33(1S):98.
- 19) 藤永周一郎, 西野智彦, 梅田千里, 富井祐治, 渡邊佳孝, 平野大志. ミコフェノール酸モフェチルを導入された小児期発症の難治性ネフローゼ症候群における長期予後と成人期移行の危険因子. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2019;32(1S):97.
- 20) 田中一樹, 藤田直也, 日比野聡, 内田博之, 加賀田敬郎, 西村竜哉, 他. 小児ステロイド依存性ネフローゼ症候群のミコフェノール酸モフェチルの血中濃度と治療効果. *日本腎臓学会誌* 2017;59:875.
- 21) Hibino S, Nagai T, Yamakawa S, Ito H, Tanaka K, Uemura O. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in children with clinically stable idiopathic nephrotic syndrome receiving cyclosporine. *Clin Exp Nephrol* 2017;21:152-8.
- 22) 加納優治, 亀井宏一, 好川貴久, 永田裕子, 石森真吾, 才田謙, 他. 難治性ネフローゼ症候群患者におけるリツキシマブとミコフェノール酸モフェチル併用療法後のウイルス抗体価の推移. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2016;29(1S):127.
- 23) 藤永周一郎, 小澤香菜子, 櫻谷浩志, 山田哲史, 平野大志. シクロスポリン投与後, ミコフェノール酸モフェチルを導入された小児期発症難治性ネフローゼ症候群の長期予後. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2015;28(1S):96.
- 24) 柴野貴之, 前川講平, 谷口洋平, 服部益治, 竹島泰弘. 小児難治性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル使用に関する検討. *日本腎臓学会誌* 2015;57:578.
- 25) 田中一樹, 上村治, 永井琢人, 山川聡, 河口亜津彩, 片山寿夫. シクロスポリン不応性のステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する MMF の治療効果. *日本小児科学会雑誌* 2015;119:299.
- 26) 郭義胤, 島袋渡, 原田真理, 瀬戸口良哉. 難治性ネフローゼ症候群におけるミコフェノール酸モフェチル(MMF). *日本小児腎臓病学会雑誌*

- 2014;27(1S):204.
- 27) 神田杏子, 白鳥孝俊, 中川拓, 田中亮二郎. CyA 投与後も再発を繰り返す頻回再発型ネフローゼ症候群に対する MZB, MMF の治療に関する臨床的検討. 日本小児腎臓病学会雑誌 2014;27(1S);130.
 - 28) 藤永周一郎, 原太一, 山田哲史, 漆原康子, 大友義之. リツキシマブ時代の小児期発症難治性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチルの有効性の検討. 日本小児腎臓病学会雑誌 2014;27(S1);100.
 - 29) 伊藤秀一, 亀井宏一, 宮園明典, 岡田麻理, 藤丸拓也, 佐藤舞, 他. ステロイド依存性ネフローゼ症候群へのリツキシマブ単回投与後のミコフェノール酸による維持療法における再発の危険因子の解析. 日本小児腎臓病学会雑誌 2013;26(1S):139.
 - 30) 松本祐嗣, 諸岡正史, 山本康人, 伊藤薫子, 木曾原悟, 平井雅之, 他. MMF 単剤での管理が有効であった 1 型糖尿病合併特発性ネフローゼ症候群の 1 例. 日本小児腎臓病学会雑誌 2013;26(S1):129.
 - 31) 野田俊輔, 才田謙, 日高義彦, 小池健一. 頻回再発型ネフローゼ症候群に対してミコフェノール酸モフェチル(MMF)の AUCO-12 による寛解率の検討. 日本小児腎臓病学会雑誌 2013;26(1S):126.
 - 32) 永井琢人, 上村治, 山川聡, 岩田直之, 中野優, 日比野聡, 他. シクロスポリン不応性のステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチルの短期効果. 日本小児腎臓病学会雑誌 2013;26(1S):125.
 - 33) 野田俊輔, 才田謙, 日高義彦, 小池健一. 小児頻回再発型ネフローゼ症候群 (FRNS)におけるミコフェノール酸モフェチル(MMF)の効果の検討. 日本小児科学会雑誌 2013;117:671.
 - 34) 渡邊常樹, 仲川真由, 伊藤亮, 藤永周一郎. 難治性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単回投与後のシクロスポリン/ミコフェノール酸による寛解維持効果. 日本小児腎臓病学会雑誌 2012;25(1S);150.
 - 35) 清水正樹, 横山忠史, 西尾さやか, 上野和之, 太田和秀, 谷内江昭宏. リツキシマブによる寛解導入ミコフェノール酸モフェチルによる後療法が奏効した難治性ネフローゼ症候群 2 例. 日本腎臓学会誌 2011;53:818.
 - 36) Nagatani K, Yamaoka R, Hayashi M. 再発を繰り返し, シクロホスファミド又はミコフェノール酸モフェチルが有効なステロイド依存性ネフローゼ症候群における B 細胞の変化(Change of B cells in the frequently relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome where Cyclophosphamide or Mycophenolate Mofetil are effective). 日本小児腎臓病学会雑誌 2011;24(1S):E172.
 - 37) 長谷幸治, 山岡理恵, 林正俊. シクロホスファミド, ミコフェノール酸モフェチルが有効であった難治性ネフローゼ症候群での B 細胞数の変化. 日本小児腎臓病学会雑誌 2011;24:158-9.
 - 38) 伊藤秀一, 堤晶子, 野田俊輔, 宇田川智宏, 小椋雅夫, 佐古まゆみ, 他. 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単回投与後のミコフェ

- ノール酸モフェチルによる維持療法の有効性. 日本小児腎臓病学会雑誌 2010;23:227.
- 39)前田佳真, 鈴木智典, 松原洋平, 松本暁子, 寺内真理子, 田中絵里子, 他. MMFを導入した小児ネフローゼ症候群2例の検討. 日本小児科学会雑誌 2009;113:1152.
- 40)小野ひろみ, 高田彰, 相馬洋紀, 斉藤雅彦, 石川健, 千田勝一. ステロイド離脱に mycophenolate mofetil が有効であったステロイド依存性ネフローゼ症候群. 日本小児腎臓病学会雑誌 2008;21:252.
- 41)小野ひろみ, 高田彰, 相馬洋紀, 斉藤雅彦, 石川健, 千田勝一. ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する mycophenolate mofetil 療法. 日本小児腎臓病学会雑誌 2008;21(1S):184.
- 42)牛嶋克実, 上村治, 山田拓司. 難治性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル(MMF)の使用経験. 日本小児腎臓病学会雑誌 2008;21(1S):184.
- 43)海野杏奈, 沢登恵美, 金井宏明, 松下香子, 東田耕輔. ミコフェノール酸モフェチル(MMF)療法が有効であったネフローゼ症候群の3症例. 日本小児腎臓病学会雑誌 2008;21(1S):183.
- 44)藤永周一郎, 平野大志, 西崎直人, 原聡, 大友義之, 染谷朋之介, 他. シクロスポリン長期投与後のステロイド依存性ネフローゼ症候群患児におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性の検討. 日本小児腎臓病学会雑誌 2008;21(1S):183.
- 45)岡田満, 八木和郎, 柳田英彦, 竹村司. 小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル(MMF)療法における血中濃度の検討. 日本腎臓学会誌 2007;49:251.
- 46)藤永周一郎, 海野大輔, 原聡, 大友義之, 山城雄一郎, 金子一成. 小児のシクロスポリン依存性ネフローゼ症候群におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性の検討. 日本小児腎臓病学会雑誌 2006;19(1S):165.
- 47)岡田満, 八木和郎, 竹村司. ネフローゼ症候群におけるポストシクロスポリン療法 ミゾリビンおよび MMF 療法. 日本小児科学会雑誌 2006;110:161.
- 48)藤永周一郎, 原聡, 海野大輔, 高田大, 大友義之, 山城雄一郎, 他. ネフローゼ症候群の診断と治療 シクロスポリン依存性ネフローゼ症候群におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性. 日本小児科学会雑誌 2006;110:155.
- 49)藤田晃生, 野津寛大, 貝藤裕史, 神岡一郎, 田中亮二郎, 飯島一誠, 他. キャリーオーバーした難治性ネフローゼ症候群に対しミコフェノール酸モフェチルの投与が有効であった2例. 日本小児腎臓病学会雑誌 2005;18:131-5.
- 50)岡田満, 八木和郎, 柳田英彦, 杉本圭相, 竹村司. 難治性ネフローゼ症候群(ネ症)に対するミコフェノール酸モフェチル(MMF)の治療効果. 日本腎臓学会誌 2005;47:308.
- 51)高田大, 藤永周一郎, 大友義之, 赤司俊二. 頻回再発型およびステロイド抵抗

性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル(MMF)療法の検討. 日本小児腎臓病学会雑誌 2005;18(1S):123.

52)岡田満, 竹村司. 小児ネフローゼ症候群の治療 ミゾリビン,ミコフェノール酸モフェチル(MMF)治療. 日本小児腎臓病学会雑誌 2002;15(1):90.

53)武田修明, 西田吉伸, 藤原充弘, 佐々木博, 馬場清. CyA にてもコントロールできず, MMF が有効であった微少変化型ネフローゼ症候群の 1 例. 日本小児腎臓病学会雑誌 2001;14(1S):117.

54)Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1-S276.