

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 ミコフェノール酸 モフェチル
 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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、同懸濁用散 31.8%	
	会社名：中外製薬株式会社	
要望者名	一般社団法人日本造血細胞移植学会	
要望内容	効能・効果	造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制
	用法・用量	成人 1回 500～1,500 mg を 1日 2～3回食後に経口投与する。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。 小児 1回 300～600 mg/m ² を 1日 2回食後に経口投与する。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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

造血幹細胞移植における移植片対宿主病（以下、「GVHD」）は、移植関連死の主要な一因であることから、「ア：生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

要望された適応について、ミコフェノール酸 モフェチル（以下、「MMF」）の欧米等 6 国における承認はないが、以下の理由等から、「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」に該当すると判断した。

- ① 海外の診療ガイドライン (Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT–ELN (European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European LeukemiaNet) working group recommendations for a standardized practice¹⁾) において、GVHD の予防に対して MMF の経口投与は標準的療法に位置付けられており、GVHD の治療に対しても二次治療の選択肢の一つとして記載されていること。
- ② 成人の造血幹細胞移植患者を対象とした国内の臨床試験において、MMF の経口投与による GVHD の抑制 (予防及び急性/慢性 GVHD の治療) に対する有用性が報告されていること。
- ③ 成人及び小児の国内使用実態調査において、GVHD の抑制 (予防及び急性/慢性 GVHD の治療) に対する MMF の使用実態が確認されたこと。国内の診療ガイドライン (造血細胞移植ガイドライン GVHD 第 4 版) において、GVHD の抑制 (予防及び急性/慢性 GVHD の治療) に対する選択肢の一つとして MMF の経口投与について記載されていること。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月 (または米国における開発の有無)	要望内容に係る承認はない (2020 年 6 月現在)。
備考	
2) 英国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月 (または英国における開発の有無)	要望内容に係る承認はない (2020 年 6 月現在)。
備考	
3) 独国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月 (または独国における開発の有無)	要望内容に係る承認はない (2020 年 6 月現在)。

無)	
備考	
4) 仏国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または仏国における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2020年6月現在）。
備考	
5) 加国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または加国における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2020年6月現在）。
備考	
6) 豪州	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月（または豪州における開発の有無）	要望内容に係る承認はない（2020年6月現在）。
備考	

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 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	

2) 英国	
ガイドライン名	① Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice ¹⁾ ② Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease ²⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	① シクロスポリン A (以下、「CsA」) + MMF は骨髄非破壊的前処置を用いた移植及び臍帯血移植において GVHD の予防として標準治療であること、また、急性及び慢性 GVHD の二次治療として確立したものがないものの、広く用いられる薬剤の一つとして MMF が記載されている。 ② MMF は慢性 GVHD の三次治療として挙げられ、一次治療としては使用すべきではない旨が記載されている。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	① 用法・用量は、30 mg/kg/日を 2 回に分けて経口投与する。移植 1 日後から投与を開始し、毒性に応じて用量調整する。投与期間は、血縁者間移植では 1 カ月、非血縁者間又は HLA 不一致ドナーからの移植では 3 カ月とする。 ② 記載なし
ガイドラインの根拠論文	—
備考	① 欧州造血細胞移植学会 (EBMT) 及び欧州白血病ネットワーク (ELN) が公表したガイドライン ② 英国血液学標準化委員会 (BCSH) 及び英国骨髄移植学会 (BSBMT) が公表したガイドライン
3) 独国	
ガイドライン名	Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice ¹⁾ (英国①と同様)
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	
4) 仏国	
ガイドライン名	Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice ¹⁾ (英国①と同様)

要望番号 ; IV-51、IV-52

効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	不明
効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	不明
効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における報告>

成人

- 1) Bolwell B, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004; 34: 621-5.³⁾

HLA 一致血縁者間移植患者を対象に、MMF+CsA (MMF 群 : 21 例、19~60 歳) とメトトレキサート (MTX) +CsA (MTX 群 : 19 例、16~62 歳) を比較することにより MMF の GVHD 予防効果を評価する無作為化比較試験が実施された。MMF は 1,500 mg/日 (分 3) で Day 1~100 に経口又は静脈内投与した。CsA は Day -1 に 300 mg/m²/日を静脈内投与し、その後は血中濃度を維持するよう経口投与した。MTX は 5 mg/m²/日を Day 1、3、6 及び 11 に静脈内投与した。

有効性について、Grade II~IV の急性 GVHD の発現割合は、MMF 群 48%、MTX 群 37% であった。

安全性について、MMF 群での重度の粘膜炎の発現割合は MTX 群より低かった (MMF 群 21%、MTX 群 65%)。

- 2) Perkins J, et al. A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 937-47.⁴⁾

HLA 一致同種末梢血移植患者を対象に、MMF+タクロリムス (以下、「TAC」) (MMF 群 : 42 例、23.0~66.2 歳) と MTX+TAC (MTX 群 : 47 例、24.9~69.6 歳) を比較することにより MMF の GVHD 予防効果を評価する無作為化比較試験が実施された。MMF は 30 mg/kg/日 (分 2) を Day 0 に静脈内投与し、その後は可能であれば経口投与に切り替え、GVHD が発現しない場合には Day 240 から減量を開始し、Day 360 まで減量しながら投与した。TAC は Day -3 に 0.03 mg/kg/日を静脈内投与し、Day 60 までは血中濃度を維持するよう経口投与し、さらに Day 180 まで減量しながら経口投与した。MTX は Day 1 に 15 mg/m²/日、Day 3、6 及び 11 に 10 mg/m²/日を静脈内投与した。

有効性について、100 日後までの急性 GVHD の発現割合は、Grade II~IV は両群で同程度であったが (MMF 群 78%、MTX 群 79%)、Grade III/IV に限定すると、MMF 群で MTX 群より高かった (MMF 群 19%、MTX 群 4%)。1 年後までの中等度又は重度の慢性 GVHD の発現割合は両群で同程度であった (MMF 群 38%、MTX 群 45%)。

安全性について、MMF 群では、MTX 群と比較し、重度の粘膜炎の発現割合が低かった (MMF 群 33%、MTX 群 53%)。

- 3) Bolaños-Meade J, et al. Phase 3 clinical trial of steroids/mycophenolate mofetil vs steroids/placebo as therapy for acute GVHD: BMT CTN 080. *Blood*. 2014; 124: 3221-7.⁵⁾

急性 GVHD を発症した同種造血幹細胞移植患者 235 例 (9.1~76.3 歳) を対象に、MMF+ステロイド (MMF 群 : 116 例) とプラセボ+ステロイド (プラセボ群 : 119 例) を比較することにより MMF の GVHD の一次治療としての効果を評価する無作為化二重盲検比較試験が実施された。MMF は 3,000 mg/日又は 60 mg/kg/日 (体重 60 kg 未満) (分 3 (8 時間毎)) を 56 日間又はステロイドの減量を完了するまで経口又は静脈内投与した。

有効性について、主要評価項目である投与 56 日後の急性又は慢性 GVHD の無発症生存割合は、MMF 群 59.5%、プラセボ群 50.4%であり、MMF の上乗せ効果は示されなかった。

安全性について、投与 56 日後までに、Grade 3 以上の毒性が MMF 群及びプラセボ群でそれぞれ 79.8%及び 76.5%に認められた。感染症はそれぞれ 69.8%及び 64.7%、白血球減少症はそれぞれ 52.7%及び 34.8%に認められた。

- 4) Hamilton BK, et al. Long-term follow-up of a prospective randomized trial comparing CYA and MTX with CYA and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative sibling donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48: 1578-80.⁶⁾

報告 1) に示した HLA 一致血縁者間移植患者を対象に MMF + CsA (MMF 群) と MTX + CsA (MTX 群) を比較する無作為化比較試験の長期追跡観察が行われた。

有効性について、2 年後の慢性 GVHD の発現割合は MMF 群 47.6%、MTX 群 52.6%であった。1 及び 5 年後の全生存割合は MMF 群 38.1%及び 28.6%、MTX 群 52.6%及び 21.0%であった。

安全性について、1 年後までのサイトメガロウイルス感染症の発現割合は MMF 群 66.7%、MTX 群 52.6%であった。1 年後までの他の感染症の発現割合は、MMF 群 52.4%、MTX 群 52.6%であった。

- 5) Martin PJ, et al. Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2009; 113: 5074-82.⁷⁾

慢性 GVHD を発症し、免疫抑制剤の全身性投与が開始された患者を対象に、MMF 群 (74 例) とプラセボ群 (77 例) を比較することにより MMF の慢性 GVHD の一次治療としての効果を評価する無作為化二重盲検比較試験が実施された。両群ともに前治療を継続投与し、ステロイドも併用した。MMF は 2,000 又は 1,500 mg/日 (分 2) を経口投与した。

有効性について、中間解析時点で、主要評価項目である 2 年以内の慢性 GVHD の改善又は免疫抑制剤の投与中止に至った患者の割合は、MMF 群 22.6%、プラセボ群 18.3%であった。中間解析結果から、当初の計画どおり試験を完了しても主要評価項目において MMF に肯定的な結果が得られる可能性は低いことが示され、試験は中止された。

安全性について、副作用により試験を中止した症例は、MMF 群及びプラセボ群でそれぞれ

れ 4%及び 5%であった。感染症はそれぞれ 74%及び 87%、血小板減少症はそれぞれ 43%及び 30%、好中球減少症はそれぞれ 18%及び 16%に認められた。

6) Kiehl MG, et al. Mycophenolate mofetil for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease in stem cell transplant recipients. *Transplant Proc.* 2002; 34: 2922-4.⁸⁾

HLA 不一致血縁者間移植又は非血縁者間移植の患者を対象に、MMF 2 g/日 + CsA + ステロイド (MMF 2 g 群)、MMF 3 g/日 + CsA ± ステロイド (MMF 3 g 群)、CsA ± MTX ± ステロイド (対照群) を比較する無作為化比較試験により GVHD の予防効果を評価した。MMF は 2 g/日 (分 2) 又は 3 g/日 (分 2) で静脈内投与し、MTX は Day 1 に 15 mg、Day 3 及び 6 に 10 mg を静脈内投与した。CsA は Day -1 に投与を開始し、血中濃度を維持するよう投与した。

有効性について、Grade II~IV の GVHD 発現状況は、MMF 2 g 群 6/13 例、MMF 3 g 群 12/16 例、対照群 3/10 例であった。100 日後までの生存状況は、MMF 2 g 群 9/13 例、MMF 3 g 群 7/16 例、対照群 5/10 例であった。

安全性について、重症の粘膜炎は、MMF 投与例 (MMF 2 g 群及び MMF 3 g 群) で 5/29 例、対照群で 5/10 例に認められた。

7) Nash RA, et al. A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005; 11: 495-505.⁹⁾

HLA 一致血縁者をドナーとした骨髄破壊的前処置後の造血幹細胞移植患者 49 例 (18~64 歳) を対象とした多施設共同第 I/II 相試験において、MMF の CsA 併用下での GVHD の予防効果を評価した。第 I 相部分では MMF 15 mg/kg を Day 0~27 まで 12 時間毎 (1 日 2 回)、8 時間毎 (1 日 3 回) 及び 6 時間毎 (1 日 4 回) に経口又は静脈内投与する 3 群に分け、用量を検討した。

有効性について、1 日 2 回投与群、1 日 3 回投与群及び 1 日 4 回投与群において、Grade II~IV の急性 GVHD の発現割合はそれぞれ 50% (5/10 例)、36% (4/11 例) 及び 70% (7/10 例) であった。

安全性について、1 日 4 回投与群では、投与量制限毒性 (Grade 4、胃腸) が 1 例に認められたが、他の群では認められなかった。

第 I 相部分の結果を踏まえ、第 II 相部分では用量として MMF 15 mg/kg の 8 時間毎 (1 日 3 回) 投与が選択され、15 例が追加された (1 日 3 回投与群として合計 26 例)。

有効性について、Grade II~IV の急性 GVHD の発現割合は 62% (16/26 例) であり、MTX と CsA 併用時の外部対照の成績と同程度であった。

安全性について、移植 100 日後までに Grade 3 の肝毒性 5 例、腎毒性 3 例、Grade 4 の肝毒性 2 例が認められた。

8) Pérez-Simón JA, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation from unrelated

donors: evaluation of mycophenolate mofetil plus cyclosporin A as graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 664-71.¹⁰⁾

骨髄非破壊的前処置を用いた非血縁者間幹細胞移植を受けた血液系腫瘍患者 44 例 (17~60 歳) を対象として、GVHD の予防のために MMF 及び CsA を投与する多施設共同試験が実施された。MMF は Day -7 から 12 時間毎 (10 例) 又は 8 時間毎 (34 例) に 1 g を経口投与した。CsA は Day -7 から 1 mg/kg/日を静脈内投与し、Day -1 から 3 mg/kg/日を静脈内又は経口投与した。

有効性について、急性 GVHD は移植後、中央値として 25 日 (範囲 : 10~103 日) に発現した。急性 GVHD の発現割合は、Grade II~IV は 53%、Grade III/IV に限定すると 23%であった。慢性 GVHD は移植後、中央値として 118 日 (範囲 : 97~1057 日) に発現した。慢性 GVHD の発現割合は 93%であり、全身型の慢性 GVHD の発現割合は 63%であった。移植後 100 日で評価可能な患者のうち 92%は完全寛解していた。2 年時点での再発割合は 25%、無イベント生存割合及び全生存割合はいずれも 52%であった。

安全性について、本レジメンでの忍容性は良好であった。非血液毒性は軽度であり、Grade 3 の事象として、粘膜炎 9%、悪心又は嘔吐 3%、肝毒性 5%が認められた。

9) Kasper C, et al. Combined standard graft-versus-host disease (GvHD) prophylaxis with mycophenolate mofetil (MMF) in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 33: 65-9.¹¹⁾

造血幹細胞移植を受けた進行性の造血器腫瘍患者 30 例 (20~59 歳、HLA 一致非血縁ドナー : 26 例、HLA 不一致ドナー : 4 例) を対象とした単施設試験において、GVHD の予防のための CsA (3 mg/kg を Day -1~30 に点滴投与) 及び MTX (15 mg/m² を Day 1 に、10 mg/m² で Day 3、6、11 に投与、骨髄非破壊的前処置後の 16 例では MTX は未投与) に加え、MMF (1 g を 12 時間毎に、Day 10~40 に静脈内投与) を追加投与した。

有効性について、Grade II 以上の急性 GVHD は 19 例 (2 例は Grade III、3 例は Grade IV) で発現した。また、限局型慢性 GVHD は 9 例、全身型慢性 GVHD は 2 例で発現した。中央値として 28 カ月の追跡観察期間での全生存割合は 53.3%、無病生存割合は 50%であった。

安全性について、MMF に関連する副作用は中等度であった。多くの患者において悪心と嘔吐が報告され、3 例 (10%) で早期に投与中止した。中止日は Day 16~17 であり、そのうち 1 例は Grade III の GVHD を発現した。本試験では、薬剤関連毒性は他の要因と明確に区別できなかった。

10) Grosskreutz C, et al. Low-dose total body irradiation, fludarabine, and antithymocyte globulin conditioning for nonmyeloablative allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003; 9: 453-9.¹²⁾

骨髄非破壊的前処置後に末梢血前駆細胞同種移植を受けた 25 例 (30~67 歳) を対象とした単施設試験において、GVHD 予防のために、MMF (15 mg/kg を 12 時間毎、Day 180 から減

量可) 及び CsA (6 mg/kg を 12 時間毎、Day 120 から減量可) を Day -5 から経口投与した。

有効性について、急性 GVHD 発現状況は 6/25 例 (Grade I/II 及び Grade III/IV が各 3 例) であった。Day 100 までに 10 例が死亡し、生存していた 15 例中 2 例で慢性 GVHD を発現した。追跡観察期間の中央値は 162 日 (範囲 : 17~854 日) であり、死亡までの期間の中央値は 84 日であった。

安全性について、感染性合併症により 4 例、移植関連毒性により 3 例が死亡した。

小児

11) Osunkwo I, et al. A pilot study of tacrolimus and mycophenolate mofetil graft-versus-host disease prophylaxis in childhood and adolescent allogeneic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004; 10: 246-58.¹³⁾

0.5~21 歳 (中央値 7 歳) の同種造血幹細胞移植患者 34 例 (悪性疾患 22 例、非悪性疾患 12 例) において、MMF+TAC の急性 GVHD の予防効果を評価した。34 例に 37 回の移植が行われ、幹細胞のソースは臍帯血 22 例 (血縁 21 例、非血縁 1 例)、血縁骨髓 6 例、血縁末梢血幹細胞 9 例であった。骨髓破壊的前処置が 57%、非破壊的前処置が 43% であった。MMF は 30 mg/kg/日 (分 2) を Day 1~28 に経口又は静脈内投与した。TAC は Day -1 又は Day 0 から 0.03 mg/kg/日の静脈内投与又は 0.12 mg/kg/日の経口投与を開始し、その後は血中濃度により用量調整し、Day 60 まで投与した。

有効性について、Grade II~IV の急性 GVHD の発現割合は 45.4%、慢性 GVHD の発現割合は 38.1% であった。

安全性について、移植 37 回中 16 回で日和見感染が認められた。また、Grade 2/3 の粘膜炎が 16 例、Grade 3 及び 4 の高カリウム血症、低カリウム血症及び低マグネシウム血症がそれぞれ 18、12 及び 4 例、Grade 3 及び 4 の神経毒性が 3 例、Grade 3 及び 4 の腎毒性が 4 例、Grade 3 の肺毒性が 1 例で認められた。

12) Styczynski J, et al. A pilot study of reduced toxicity conditioning with BU, fludarabine and alemtuzumab before the allogeneic hematopoietic SCT in children and adolescents. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46: 790-9.¹⁴⁾

2~20 歳 (中央値 16 歳) の骨髓破壊的前処置 (ブスルファン-フルダラビン-アレムツズマブ (遺伝子組換え)) を用いた同種造血幹細胞移植患者 12 例 (悪性疾患 7 例、非悪性疾患 5 例) の結果を評価した。幹細胞のソースは非血縁臍帯血 2 例、非血縁骨髓 1 例、末梢血幹細胞 9 例 (血縁 2 例、非血縁 7 例) であった。GVHD の予防のため、MMF と TAC を併用し、MMF は 15~30 mg/kg/日 (分 2~4) を Day 1~30 (悪性疾患) 又は Day 1~180 (非悪性疾患) に経口又は静脈内投与した。TAC は Day -1 又は Day 0 から 0.03 mg/kg/日の静脈内投与又は 0.12 mg/kg/日の経口投与を開始し、その後は血中濃度により用量調整し、Day 60 (悪性疾患) 又は Day 180 (非悪性疾患) まで投与した。

有効性について、Grade II~IV 及び Grade III/IV の急性 GVHD の発現割合はそれぞれ 41.6%

及び 25% であり、慢性 GVHD の発現割合は 9% であった。3 年生存割合は 91.7% であった。

安全性について、Grade 4 の非血液学的毒性（肝毒性）が 1 例で認められた。Grade 3 及び 4 の菌血症・敗血症は合計で 13 件認められたが、適切な抗菌薬治療によりいずれも回復した。

- 13) Militano O, et al. Mycophenolate mofetil administered every 8 hours in combination with tacrolimus is efficacious in the prophylaxis of acute graft versus host disease in childhood, adolescent, and young adult allogeneic stem cell transplantation recipients. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65: e27091.¹⁵⁾

0.1~23 歳（中央値 12.5 歳）の同種造血細胞移植患者 35 例に対し、GVHD の予防として TAC 併用下で MMF を 8 時間毎に投与した際の有効性を検討した。TAC (0.03~0.04 mg/kg/日) の静脈内投与、又は 0.12~0.16 mg/kg/日の分 2~3 の経口投与) とともに、Day 1 から MMF の 900 mg/m² 又は 15 mg/kg (18 歳以上又は体重 70 kg 以上) (いずれも最大 1.5 g) の 8 時間毎の静脈内又は経口投与を開始した。急性 GVHD が発現しなかった場合は、MMF の投与を Day 30 又は Day 60 に中止した。

有効性について、Grade II~IV 及び Grade III/IV の急性 GVHD の発現割合はそれぞれ 22.8% 及び 5.7% であった。全身型及び限局型の慢性 GVHD の発現割合はそれぞれ 22.6% 及び 12.2% であった。1 年生存割合は 82% であった。

安全性に係る記載はない。

<国内における報告>

- 14) Nakane T, et al. Use of mycophenolate mofetil and a calcineurin inhibitor in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from HLA-matched siblings or unrelated volunteer donors: Japanese multicenter phase II trials. *Int J Hematol*. 2017; 105: 485-96.¹⁶⁾

日本人の血縁者間同種移植患者 (28~62 歳) 20 例 (MRD 群) 及び非血縁者間同種移植患者 31 例 (27~65 歳) (URD 群) を対象とした多施設共同試験により、MMF の GVHD の予防効果を評価した。MRD 群では、MMF 1.5 g/日 (分 3) 及び CsA を、URD 群では MMF 3.0 g/日 (分 3) 及び TAC を投与した。URD 群では MMF の開始用量は体重に応じて減量した。両群ともに MMF の経口投与を移植 4~6 時間後に開始し、Day 30~40 に減量を開始し、Day 100 まで投与した。MRD 群では、CsA の静脈内投与を Day -1 に 3.0 mg/kg/日で開始し、血中濃度に応じて用量調整した。Day 60 から減量を開始し、Day 150 まで投与した。URD 群では、TAC の静脈内投与を Day -1 に 0.03 mg/kg/日で開始し、血中濃度に応じて用量調整した。Day 100 から減量を開始し、Day 180 まで投与した。

有効性について、主要評価項目である Day 100 までの Grade II~IV の急性 GVHD 発現割合は、MRD 群 45.0%、URD 群 25.8% であった。

安全性について、口腔粘膜炎は Grade 3 が MRD 群 10% (2/20 例)、URD 群 13% (4/31 例) に認められたが、Grade 4 は認められなかった。ミコフェノール酸 (MPA) の血中濃度が高い患者では急性 GVHD の発現割合が低い傾向であった。

- 15) Takami A, et al. Mycophenolate mofetil is effective and well tolerated in the treatment of refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol.* 2006; 83: 80-5.¹⁷⁾

治療抵抗性の急性及び慢性 GVHD 患者 11 例（それぞれ 6 例及び 5 例）を対象とした単施設試験が実施された。MMF は、体重 50 kg 未満で 1,000 mg/日から開始された 1 例を除き、1,500 mg/日で開始された。併用薬として CsA 及びステロイド（2 例）、TAC 及びステロイド（6 例）、又はステロイドのみ（3 例）が使用された。

有効性について、急性 GVHD の 4 例（67%）と慢性 GVHD の 5 例（100%）で GVHD の改善が認められた。10 例（91%）でステロイドが減量可能であった。

安全性について、有害事象として感染症（36%）、下痢（27%）、好中球減少症（18%）が認められた。Grade 4 の好中球減少症により 1 例が MMF の投与を中止した。

- 16) Sugita J, et al. HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide after busulfan-containing reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21: 1646-52.¹⁸⁾

骨髄非破壊的前処置を用いた HLA 半合致末梢血幹細胞移植後に、GVHD 予防としてシクロホスファミドに続き、MMF 及び TAC を併用投与する多施設共同試験を実施した。31 例（21～65 歳）が登録された。

有効性について、主要評価項目である 100 日までの非再発死亡割合は 19%であった。

安全性について、死亡の原因は、再発 9 例、類洞閉塞症候群、感染、多臓器不全各 2 例、急性呼吸窮迫症候群 1 例であった。

- 17) Uchida N, et al. Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone. *Transplantation.* 2011; 92: 366-71.¹⁹⁾

臍帯血移植患者 29 例（52～70 歳）を対象に、前向き単施設試験により TAC と MMF の併用による GVHD の予防効果を評価し、その結果を同一施設のデータベースから抽出した TAC 単剤を GVHD の予防目的で投与した 29 例（56～69 歳）と matched pair 解析により比較した。MMF は 15 mg/kg を 1 日 2 回 12 時間毎に投与した。

有効性について、MMF の併用により移植 60 日までの生着割合の改善（90% vs 69%）、重症の生着反応の減少（16% vs 52%）、30 日以内の非再発死亡の減少（0% vs 21%）が認められた。急性及び慢性 GVHD の発現割合、生存割合、無増悪生存割合には群間で明らかな差は認められなかった。

安全性について、TAC 及び MMF 併用例における死亡の原因は、再発／疾患進行 11 例、GVHD 5 例、特発性肺炎症候群 4 例であった。

- 18) Terakura S, et al. GvHD prophylaxis after single-unit reduced intensity conditioning cord blood

transplantation in adults with acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52: 1261-7.²⁰⁾

一般社団法人日本造血細胞移植データセンターの移植登録一元管理プログラム (TRUMP) データベースを用い、2000年から2012年に急性リンパ性白血病 (ALL) 及び急性骨髄性白血病 (AML) に対する減量強度前処置を用いた臍帯血移植患者 748 例を対象に、カルシニューリン阻害剤併用下で、MMF (302 例 (CsA 併用 134 例、TAC 併用 168 例)、20~82 歳) と MTX (446 例 (CsA 併用 164 例、TAC 併用 282 例)、17~73 歳) の GVHD 予防効果を比較する後ろ向き研究が実施された。MMF 投与例では、好中球数の回復 (500 / μ L 以上) 及び血小板数の回復 (50,000 / μ L 以上) が MTX 投与例より良好であった (好中球数 : relative risk [RR]=1.55、血小板数 : RR=1.34)。多変量解析では、MMF 投与例における Grade II~IV 並びに III 及び IV の急性 GVHD 発現リスクは MTX 投与例と比べ高かった (Grade II~IV : RR=1.75、Grade III 及び IV : RR=1.97、P=0.004)。全身型慢性 GVHD 発現リスクについては MMF 投与例と MTX 投与例とで明らかな差は認められなかった (RR=1.21)。原疾患再発リスクについて、AML では MMF 投与例で MTX 投与例より低かった (RR=0.69)。

19) Terakura S, et al. Exploratory research for optimal GvHD prophylaxis after single unit CBT in adults: short-term methotrexate reduced the incidence of severe GvHD more than mycophenolate mofetil. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52: 423-30.²¹⁾

一般社団法人日本造血細胞移植データセンターの移植登録一元管理プログラム (TRUMP) データベースを用い、2000年から2012年に急性白血病に対する骨髄破壊的前処置を用いた臍帯血移植患者 1,516 例を対象に、MMF+TAC (138 例、16~60 歳)、MTX+TAC (554 例、16~60 歳) 及び CsA+MTX (824 例、16~60 歳) の GVHD 予防効果を比較する後ろ向き研究が実施された。多変量解析では、MMF+TAC の Grade II~IV 及び Grade III/IV の急性 GVHD 発現リスクは他の薬剤併用例より高かった (Grade II~IV : MMF+TAC/CsA+MTX、RR=1.57、MTX+TAC/CsA+MTX、RR=0.62、Grade III/IV : MMF+TAC/CSA+MTX、RR=1.90、MTX+TAC/CSA+MTX、RR=0.64)。一方、MMF+TAC の原疾患再発リスクは他の薬剤併用例より低かった (MMF+TAC/CSA+MTX、RR=0.68、MTX+TAC/CSA+MTX、RR=1.10、)。MMF+TAC の全死亡リスクは他の薬剤併用例より低かった (MMF+TAC/CSA+MTX、RR=0.71、MTX+TAC/CSA+MTX、RR=0.90)。全死亡リスクについて、標準リスクの白血病では各薬剤併用例の間で明らかな差は認められなかったが、高リスクの白血病では MMF+TAC で低かった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Kharfan-Dabaja M, et al. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 25: CD010280.²²⁾

同種造血細胞移植後の GVHD の予防のために用いた MMF と MTX の有効性を比較するため、Cochran と MEDLINE のデータベースを用いて 2014 年 3 月までの文献を検索した。また、Novartis 社や Roche 社等のデータベースも検索した。解析には、3 つの無作為化比較試験の 174 例が含まれた。2 試験では CsA が併用されており、1 試験では TAC が併用されていたが、併用薬剤 (CsA 又は TAC) により結果に違いは認められなかった。MMF と MTX との間で、急性 GVHD の発現割合、生存割合、好中球回復までの期間、原疾患の再発割合、非再発死亡割合、慢性 GVHD の発現割合に明らかな差はなかった。エビデンスレベルが高くないことに留意する必要があるが、MMF は MTX と比べ、血小板回復が早く、重症の口腔粘膜炎、中心静脈栄養を要する例及び疼痛治療薬を要する例が少なかった。

2) Murata M. Prophylactic and therapeutic treatment of graft-versus-host disease in Japan. *Int J Hematol.* 2015; 101: 467-86.²³⁾

日本で実施された急性及び慢性 GVHD の予防及び治療に関する試験の総説。

GVHD の予防について、米国の 2 つの無作為化比較試験から、MMF 又は MTX を CsA 又は TAC と併用した場合に、急性又は慢性 GVHD の減少割合及び生存割合について、MMF は MTX に対して優位性はないと結論付けられた。しかしながら、MTX に替えて MMF を使用することにより、口腔咽頭粘膜炎の発生割合及び重症度が低下する利点がある。国内では、MMF の前向き試験は実施されていない。3 つの後ろ向き研究から、GVHD の予防として、CsA 又は TAC と併用した際の MMF の安全性及び有効性が示唆されている。

日本における全国的調査では、移植前に GVHD の予防として MMF を投与された患者は、血縁ドナーからの移植例が 157 例及び非血縁ドナーからの移植例 440 例が確認され、MMF は現在、日本で広く使用されていることが示唆された。

GVHD の治療について、急性/慢性 GVHD の二次治療に MMF を用いた国内の前向き又は後ろ向き研究が複数報告されている。

3) Ram R, et al. Mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the prevention of graft-versus-host-disease--systematic review and meta-analysis. *Leuk Res.* 2014; 38: 352-60.²⁴⁾

GVHD の予防としての MMF と MTX を比較する網羅的レビュー及びメタ・アナリシスを行った。11 試験が対象となり、3 試験が無作為化比較試験であった。Grade II~IV の急性 GVHD の発現割合は MMF 投与例と MTX 投与例で同程度であり、Grade III/IV の急性 GVHD の発現割合は MMF 投与例で高かった。MMF 投与例では、粘膜炎の発現割合は低く、生着までの期間は短かった。解析した他の移植に関するアウトカムはいずれも同程度であった。以上より、MTX と比べ、MMF は急性 GVHD の重症度の増加と関連した。RCT の試験数が少ないため、これらの結果の頑健性は限定される。

(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) Thomas' hematopoietic cell transplantation, 5th edition. Wiley-Blackwell.²⁵⁾

MMF は、GVHD の予防、特に骨髄非破壊的前処置を用いた移植においては第一選択として用いられる旨が記載されている。

2) Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, 7th Edition. Saunders.²⁶⁾

GVHD に対して通常の治療で反応が得られない場合は、ミコフェノール酸が試みられる旨が記載されている。

3) Nelson textbook of pediatrics 18th edition. Saunders.²⁷⁾

移植後の GVHD の標準的な予防法として、免疫抑制剤 (CsA 又は TAC、両薬剤のいずれかと MTX、プレドニゾン、抗 T 細胞抗体、MMF、他の免疫抑制剤との併用) が主に使用される旨が記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice, 2014.¹⁾

CsA+MMF は骨髄非破壊的前処置を用いた移植及び臍帯血移植において GVHD の予防として標準的治療である。

用法・用量は、30 mg/kg/日を2回に分けて経口投与する。移植1日後から投与を開始し、安全性に応じて用量調整する。投与期間は、血縁者間移植では1カ月、非血縁者間又は HLA 不一致ドナーからの移植では3カ月とする。

また、急性及び慢性 GVHD の二次治療として確立したものが無いものの、広く用いられる薬剤の一つとして MMF が記載されている。

2) Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease, 2012.²⁾

MMF は慢性 GVHD の三次治療として挙げられ、一次治療としては使用すべきではない旨が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

3) 造血細胞移植ガイドライン GVHD (2018年4月、第4版)²⁸⁾

MMF に関する記載を以下に示す。

VI. GVHD の予防

3) CsA/TAC+mycophenolate mofetil (MMF)

HLA 一致血縁者間 BMT に対する GVHD 予防法として CsA+MTX (5mg/m² 3回投与) と CsA+MMF (1.5 g/day) のランダム化比較試験において、急性 GVHD の発症頻度には差はな

いものの、後者において粘膜障害の軽減と早い好中球生着がみられている。PBSCT 例に限った TAC+MTX と TAC+MMF (30 mg/kg/day) のランダム化比較試験では、II-IV 度急性 GVHD の頻度は同等であった。この試験では MMF は 240 日間投与され、その後 360 日で終了する長期投与法がとられたにもかかわらず、サブセット解析の結果、非血縁者間移植における III-IV 度急性 GVHD の頻度は MMF 群で有意に高く、非血縁者間 PBSCT では MMF の使用は推奨されない。一方、MMF は保険適応ではないものの^{注)}、重度の口内炎が少なく、血小板生着遅延のリスクが MTX より低いため、わが国でも臍帯血移植や骨髄非破壊的前処置を用いた移植、感染合併例、口内炎リスクの高い例での医学的必要性から幅広く使用されている。国内で行われた多施設共同前方視的 Phase II 試験では、TAC+MMF (3 g/day) 予防により非血縁 BMT 後の急性 GVHD は抑制され (grade II-IV 25.8%)、3 年非再発死亡率は 6.5% であった。一方、CsA+MMF (1.5 g/day) 予防を用いた血縁者間移植後の急性 GVHD は、grade II-IV が 45.0% で、特に MMF の代謝産物である MPA 血中濃度が低い例で GVHD 発症頻度が高かった。CsA+MMF は CsA+ステロイドに比べ慢性 GVHD の頻度が低い可能性が示唆されているが、CsA+MTX との有意な差は認めていない。欧米では臍帯血移植や骨髄非破壊的前処置を用いた移植の大多数で MMF による GVHD 予防が行われている。また最近の EBMT-ELN のガイドラインでは、ミニ移植における標準的 GVHD 予防法として CsA+MMF が推奨されており、臍帯血移植における GVHD 予防法として CsA+MMF が推奨されている。MMF の投与量は米国における第 I/II 相試験において検討されているが、血中濃度の変動が大きいため、血中濃度の targeting も検討されている。骨髄非破壊的移植で用いた場合、慢性 GVHD の頻度が高くなる可能性も示唆されている。

VII. 急性 GVHD の治療

1. 一次治療

1.4 治療薬剤

1.4.1 ステロイドの初期投与量 :

(略)

一方、治療成績の向上を目指して、Etanercept、MMF、Denileukin、Pentostatin のいずれかを追加するランダム化第 II 相試験が行われ、MMF+ステロイド併用療法の有用性が示唆されたため、MMF+PSL とプラセボ+PSL を比較する二重盲検無作為化の第 III 相比較試験が行われたが、無 GVHD 生存の改善は認められなかった。以上より現時点で急性 GVHD に対する一次治療はステロイド単剤である。

2. 二次治療

2.3 治療法 : 以下に具体的な二次治療を示すが、海外においても比較試験によってその有用性が示されているものではなく、多くはわが国では保険適応外^{注)}である。Center for International Blood and Marrow Transplant Research (以下、「CIBMTR」) のアンケート調査によれば、ATG、MMF、抗 TNF 製剤、ステロイドパルス、抗 CD25 抗体などがよく使用されている。英国のガ

イドラインでは、ATG、MMF、抗 TNF 製剤、体外循環光療法 (Extracorporeal photopheresis: ECP) が二次治療の選択肢として、MTX、間葉系幹細胞 (MSC) が三次治療として挙げられている。シアトルの Deeg は、皮膚 GVHD の二次治療として ATG、Campath、抗 CD25 抗体、ECP、MMF などを、肝 GVHD に ATG、抗 CD25 抗体、ECP などを、腸管 GVHD に BDP、ATG、抗 TNF 製剤、MSC などを挙げている。

2.3.7 MMF (保険適応外) ^{注)}

ステロイド抵抗性の急性 GVHD に有効であったとの少数例での報告がある。血中濃度の変動が大きく、血球減少、消化管毒性、日和見感染症の増加に対する注意が必要である。

VIII. 慢性 GVHD の治療

5. 二次治療

5.1 二次治療 : 以下に具体的な二次治療を示すが、標準的な治療法は確立されていない。日本で保険適応のある薬剤は限られる。欧米では、MMF、シロリムス、ECP、リツキシマブ、ペントスタチン、ステロイドパルス療法などが使用され、各種薬剤の第 2 相試験の結果によると約 40%以上有効であるが、明らかに優れている治療法は確立されていない。

(中略)

2008 年の CIBMTR のアンケート調査によれば、二次治療の約 50%で MMF が使用されていた (略)

資料 4. 免疫抑制剤の使用法

7. MMF (保険適応外) ^{注)}

MMF は、MTX と異なり骨髄抑制が少なく、カルシニューリン阻害剤と異なり血管内皮細胞障害が少なく、制御性 T 細胞温存作用もある。MPA のプロドラッグで、血液、消化管粘膜、肝臓などで MPA に加水分解され、T および B 細胞内のイノシン 1 リン酸脱水素酵素を特異的に阻害して、活性化リンパ球の DNA 合成を阻害し細胞増殖を抑制する。

1) 用法・用量 : 副作用として可逆性の消化管、骨髄毒性がみられる。血中濃度モニタリングの重要性も示唆されている。用法・用量としては、1 日量として 1,000~3,000 mg の 2 分割 (12 時間毎) あるいは 3 分割 (8 時間毎) 投与が一般的である。シアトルでの GVHD 予防における第 I 相試験では、1 回量 15 mg/kg を 12 時間毎、8 時間毎、6 時間毎の投与が比較され、安全性と有効性の観点から 15 mg/kg を 8 時間毎の投与が第 II 相試験の用量として採用された。一方、Cleveland clinic で実施された CsA+MMF と CsA+MTX との無作為化比較試験では、1 回量 500 mg の 8 時間毎投与が用いられた。急性 GVHD の治療として使用される場合には副作用の頻度が高いため、1 日量として 1 g など、やや少量から投与する方法も報告されている。

2) 併用注意 : マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤は MMF の吸収を阻害する可能性がある。アシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビルと MMF は尿細管での分泌が競合

するため、両者の血中濃度が上昇する可能性がある。

3) 有用性

① GVHD 予防

骨髄移植を対象とした無作為化比較試験において CsA+MMF 群では CsA+MTX 群に比較して、重症口内炎の発症が低頻度 (21% vs 65%) で、好中球生着がすみやかであった (11 日 vs 18 日)。急性、慢性 GVHD の頻度には差がみられなかった。また、シアトルでの主に PBSCT 例を対象とした CsA + MMF の第 I/II 相試験でも、CsA+MTX と同等の GVHD 予防効果がみられている。

② Primary treatment : ドイツのグループにおける使用経験が報告されているが、I 度～IV 度急性 GVHD に対して 26/36 に有効とされている。

③ Secondary treatment : 少数例での使用経験の結果が報告されている。

④ 慢性 GVHD : ステロイド抵抗性の慢性 GVHD に対する少数例での使用経験の結果が報告されている。

注) MMF は 2019 年 2 月に保険償還の対象となった。

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

国内開発なし

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦での GVHD 患者を対象とした臨床試験成績が報告されている。また、一般社団法人日本造血細胞移植学会が実施した MMF の国内使用実態調査結果は、以下のとおりである。

1) Iida M, et al. Mycophenolate mofetil use after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis and treatment of graft-vs.-host disease in adult patients in Japan. Clin Transplant. 2014; 28: 980-9. ²⁹⁾

1999 年から 2011 年に施行された非血縁者間移植後に MMF が投与された患者を対象とした国内多施設後ろ向き調査が行われた。年齢は 16～74 歳 (中央値 51 歳) であった。MMF の投与目的は、GVHD の予防 440 例、急性 GVHD の治療 230 例、慢性 GVHD の治療 84 例であった。

MMF の投与量は 250～3,000 mg/日と広範囲であるが、GVHD の予防としては 1,500 mg/日、GVHD の治療としては 1,000 mg/日が最も多かった。用法・用量別では、500 mg を 1 日 2 回 (21.8%)、1,000 mg を 1 日 2 回 (16.0%)、750 mg を 1 日 2 回 (15.6%) の順に多かった。

GVHD の予防のために併用された免疫抑制剤は CsA (178 例)、TAC (152 例)、TAC + 短

期間の MTX (44 例)、TAC + ステロイド (31 例) であり、MMF の単剤使用例は 11 例 (2.5%) のみであった。

GVHD の予防を目的に MMF を投与した症例での Grade II~IV 及び Grade III/IV の急性 GVHD の発現割合はそれぞれ 38.3% 及び 14.3% であり、投与量や移植ソースによる発現状況に明らかな差は認められなかった。GVHD の治療を目的に MMF を投与した症例において、急性及び慢性 GVHD が改善した割合はともに 69.1% であった。

有害事象として、感染症が 75 例、下痢が 50 例に認められ、これらの事象の発現割合は投与量の増加に伴い増加した。

2) Iida M, et al. Use of mycophenolate mofetil in patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Int J Hematol.* 2011; 93: 523-31.³⁰⁾

1999 年から 2008 年に施行された血縁者間移植後に MMF が投与された患者の国内多施設後ろ向き調査が行われた。年齢は 12~70 歳 (中央値 41 歳) であった。MMF の投与目的は、GVHD の予防 157 例、急性 GVHD の治療 94 例、慢性 GVHD の治療 50 例であった。

MMF の投与量は 250~3,000 mg/日と広範囲であるが、用法・用量別では、500 mg を 1 日 2 回 (20.9%)、250 mg を 1 日 3 回 (17.9%)、1,000 mg を 1 日 2 回 (15.0%) の順に多かった。

MMF の単剤使用例は 12 例 (4%) のみであり、CsA、TAC やステロイド等と併用されていた。

GVHD の予防を目的に MMF を投与した症例での Grade II~IV 及び Grade III/IV の急性 GVHD の発現割合はそれぞれ 29.7% 及び 20.0% であった。GVHD の治療を目的に MMF を投与した症例では急性及び慢性 GVHD が改善した割合はそれぞれ 57.0% 及び 52.0% であった。

主な Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少 10.0%、感染症 8.6%、血小板減少 8.3% であった。

3) Kawashima N, et al. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol.* 2019; 109: 491-8.³¹⁾

1995 年から 2011 年に施行された同種造血幹細胞移植後に MMF が投与された小児患者の国内多施設後ろ向き調査が行われた。ドナーは主に非血縁者及び不適合血縁者であった。年齢は 0~15 歳 (中央値 8 歳) であった。MMF の投与目的は、GVHD の予防 35 例、急性 GVHD の治療 62 例、慢性 GVHD の治療 44 例であった。

身長及び体重の記録が確認された 103 例において、MMF の開始用量の中央値は 532 mg/m²/日 (範囲: 190~1,600 mg/m²/日) であり、投与目的別の投与量の中央値は、GVHD 予防 539 mg/m²/日、急性 GVHD 治療 707 mg/m²/日、慢性 GVHD 治療 681 mg/m²/日であった。用法は、1 日 2 回投与 114 例、1 日 3 回投与 26 例、1 日 1 回投与 1 例であった。

GVHD の予防を目的に MMF を投与した 35 例での Grade II~IV 及び Grade III/IV の急性 GVHD の発現割合はそれぞれ 29% 及び 8.6% であった。16% の患者が慢性 GVHD (限局型 4 例、

全身型 1 例) を発現した。急性 GVHD の治療を目的に MMF を投与した 62 例では、61% の患者で GVHD の Grade が低下した。慢性 GVHD の治療を目的に MMF を投与した 44 例では、36% の患者で症状が改善した。61% の患者は併用した免疫抑制剤を減量又は中止した。

主な有害事象は、好中球減少症 (4.3%)、感染症 (3.5%)、血小板減少症 (2.1%)、骨髄抑制 (2.1%) 及び下痢 (1.4%) であった。Grade 3 以上の副作用は 14 例 (10%) に認められた。Grade 3 以上の有害事象の発現により、2 例が MMF を減量した。感染症により 2 例が死亡した。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外で実施された無作為化比較試験において、MMF は MTX と同様に GVHD の予防効果を有することが示されており、診療ガイドラインにおいて、GVHD の予防に対して MMF の経口投与は標準的療法に位置付けられている。また、急性/慢性 GVHD の治療に対しても二次治療の選択肢の一つとして記載されている。

成人の造血幹細胞移植患者を対象とした国内臨床試験において、MMF の経口投与による GVHD の抑制 (予防及び急性/慢性 GVHD の治療) に対する有用性が報告されている。

成人及び小児の国内使用実態調査において、GVHD の抑制 (予防及び急性/慢性 GVHD の治療) に対する MMF の使用実態が確認されている。国内の診療ガイドライン (造血細胞移植ガイドライン GVHD 第 4 版) において、GVHD の抑制 (予防及び急性/慢性 GVHD の治療) に対する選択肢の一つとして MMF の経口投与について記載されている。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (以下、「検討会議」) は、成人及び小児の GVHD に対する MMF の有効性は期待できると考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外臨床試験において、MMF 投与例で認められた有害事象は、粘膜炎、感染症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、肝毒性、腎毒性、悪心・嘔吐等であった。国内臨床試験において、MMF 投与例で認められた有害事象は、口腔粘膜炎、感染症、下痢、好中球減少症等であった (「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表文献としての報告状況」の項参照)。

国内使用実態調査において、MMF 投与例で認められた有害事象は、感染症、下痢、好中球減少症、血小板減少症、骨髄抑制等であった (「6. (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項参照)。

検討会議は、以下のように考える。

上記の成人及び小児の GVHD に対する MMF の安全性に関する内容は、MMF の既承認の効能・効果において添付文書で既に注意喚起されており、新たに問題となるような有害事象は認められていないことを確認した。したがって、GVHD に対して MMF を使用する場合には、既承認の効能・効果に対して行われている注意喚起に準じて使用することが妥当と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

国内外の教科書及び診療ガイドライン、公表文献等から、MMF の GVHD に対する有効性が認められている（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

安全性について、国内外の公表文献等で認められた有害事象は、MMF の既承認の効能・効果において既知の事象であり、MMF の現行の添付文書に準じて使用される限り、安全性は許容可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、成人及び小児の GVHD に対する MMF の有用性は、医学薬学上公知であると判断する。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（下線部追記）

○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）

○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制

腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植

○ループス腎炎

○造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

【設定の妥当性について】

国内外の教科書及び診療ガイドライン、公表文献の記載内容等を踏まえて、本薬の GVHD に対する有用性は医学薬学上公知であることから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、「造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制」を効能・

効果として設定することは妥当と判断した。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが妥当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】(下線部追記)

〈腎移植〉

○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 1,500 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。

○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 1,000 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。

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 300~600 mg/m² を1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 2,000 mg を上限とする。

〈心移植、肝移植、肺移植、脾移植における拒絶反応の抑制〉

通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回 500~1,500 mg 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。

〈ループス腎炎〉

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。

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/m² を1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 2,000 mg を上限とする。

〈造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制〉

成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 250~1,500 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 を上限とし、1日 3回食後経口投与することもできる。

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 300～600 mg/m²を1日 2回 12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 2,000 mg を上限とする。

【設定の妥当性について】

成人

1日投与量について、海外臨床試験では 1,500～3,000 mg や 30 mg/kg と設定されている試験が多かった。また、海外の診療ガイドラインでは MMF の 1日投与量は 30 mg/kg と記載されている。また、本邦における使用実態調査の結果、1日投与量は 250～3,000 mg の範囲であった。

用法について、海外の診療ガイドラインでは 30 mg/kg/日を分2投与することが推奨されている。また、米国で実施された臨床試験において、15 mg/kg の 1日 2回（12時間毎）、1日 3回（8時間毎）及び 1日 4回（6時間毎）投与が検討され、以降は 15 mg/kg の 1日 3回（8時間毎）投与が選択された。さらに、本邦の使用実態調査では、分2投与以外に、分3投与も一定数行われていることが確認された。

また、既承認の効能・効果における成人用量は 1回 250～1,500 mg、上限は 1日 3,000 mg であり、用法は「1日 2回 12時間毎に食後経口投与」とされている。

以上を踏まえ、検討会議は、成人の用法・用量を「通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1回 250～1,500 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 を上限とし、1日 3回食後経口投与することもできる。」と設定することが妥当と考える。

小児

1日投与量について、海外臨床試験では 15～45 mg/kg と設定されている試験が多かった。また、海外の診療ガイドラインでは GVHD 予防に用いる MMF の 1日投与量は 30 mg/kg と記載されている。例として、標準的体型の 6歳児（体重 20 kg、身長 114 cm、体表面積 0.8 m²）では、海外の診療ガイドラインの 1日投与量 30 mg/kg は体表面積当たりでは 750 mg/m²に相当する。本邦の使用実態調査では、開始用量は 190～1600 mg/m²の範囲であり、予防を目的とした投与では 300～600 mg/m²、治療を目的とした投与では 600～900 mg/m²が多かった。300 mg/m²未満での投与例は非常に稀であった。

用法について、本邦の使用実態調査では、1日 2回投与が多かった。

また、既承認の効能・効果における小児用量は 1回 150～600 mg/m²、上限は 1日 2,000 mg であり、用法は「1日 2回 12時間毎に食後経口投与」とされている。

以上を踏まえ、検討会議は、小児の用法・用量を「通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1回 300～600 mg/m²を 1日 2回 12時間毎に食後経口投与する。なお、年齢、症状に

より適宜増減するが、1日 2,000 mg を上限とする。」と設定することが妥当と考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice, 2014
- 2) Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease, 2012
- 3) Bolwell B, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004; 34: 621-5.
- 4) Perkins J, et al. A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 937-47.
- 5) Bolaños-Meade J, et al. Phase 3 clinical trial of steroids/mycophenolate mofetil vs steroids/placebo as therapy for acute GVHD: BMT CTN 080. Blood. 2014; 124: 3221-7.
- 6) Hamilton BK, et al. Long-term follow-up of a prospective randomized trial comparing CYA and MTX with CYA and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative sibling donor hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2013; 48: 1578-80.
- 7) Martin PJ, et al. Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic

- graft-versus-host disease. *Blood*. 2009; 113: 5074-82.
- 8) Kiehl MG, et al. Mycophenolate mofetil for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease in stem cell transplant recipients. *Transplant Proc*. 2002; 34: 2922-4.
 - 9) Nash RA, et al. A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; 11: 495-505.
 - 10) Pérez-Simón JA, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation from unrelated donors: evaluation of mycophenolate mofetil plus cyclosporin A as graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14: 664-71.
 - 11) Kasper C, et al. Combined standard graft-versus-host disease (GvHD) prophylaxis with mycophenolate mofetil (MMF) in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33: 65-9.
 - 12) Grosskreutz C, et al. Low-dose total body irradiation, fludarabine, and antithymocyte globulin conditioning for nonmyeloablative allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003; 9: 453-9.
 - 13) Osunkwo I, et al. A pilot study of tacrolimus and mycophenolate mofetil graft-versus-host disease prophylaxis in childhood and adolescent allogeneic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004; 10: 246-58.
 - 14) Styczynski J, et al. A pilot study of reduced toxicity conditioning with BU, fludarabine and alemtuzumab before the allogeneic hematopoietic SCT in children and adolescents. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46: 790-9.
 - 15) Militano O, et al. Mycophenolate mofetil administered every 8 hours in combination with tacrolimus is efficacious in the prophylaxis of acute graft versus host disease in childhood, adolescent, and young adult allogeneic stem cell transplantation recipients. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65: e27091.
 - 16) Nakane T, et al. Use of mycophenolate mofetil and a calcineurin inhibitor in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from HLA-matched siblings or unrelated volunteer donors: Japanese multicenter phase II trials. *Int J Hematol*. 2017; 105: 485-96.
 - 17) Takami A, et al. Mycophenolate mofetil is effective and well tolerated in the treatment of refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol*. 2006; 83: 80-5.
 - 18) Sugita J, et al. HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide after busulfan-containing reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21: 1646-52.
 - 19) Uchida N, et al. Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone. *Transplantation*. 2011; 92: 366-71.

- 20) Terakura S, et al. GvHD prophylaxis after single-unit reduced intensity conditioning cord blood transplantation in adults with acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52: 1261-7.
- 21) Terakura S, et al. Exploratory research for optimal GvHD prophylaxis after single unit CBT in adults: short-term methotrexate reduced the incidence of severe GvHD more than mycophenolate mofetil. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52: 423-30.
- 22) Kharfan-Dabaja M, et al. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 25: CD010280.
- 23) Murata M. Prophylactic and therapeutic treatment of graft-versus-host disease in Japan. *Int J Hematol.* 2015; 101: 467-86.
- 24) Ram R, et al. Mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the prevention of graft-versus-host-disease--systematic review and meta-analysis. *Leuk Res.* 2014; 38: 352-60.
- 25) Thomas' hematopoietic cell transplantation, 5th edition. Wiley-Blackwell.
- 26) Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, 7th Edition. Saunders.
- 27) Nelson textbook of pediatrics 18th edition. Saunders.
- 28) 造血細胞移植ガイドライン GVHD (2018年4月、第4版)
- 29) Iida M, et al. Mycophenolate mofetil use after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis and treatment of graft-vs.-host disease in adult patients in Japan. *Clin Transplant.* 2014; 28: 980-9.
- 30) Iida M, et al. Use of mycophenolate mofetil in patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Int J Hematol.* 2011; 93: 523-31.
- 31) Kawashima N, et al. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol.* 2019; 109: 491-8.