

## 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

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

## 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 日本小児腎臓病学会	
要望内容	効能・効果	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	ミコフェノール酸モフェチル（MMF）を 1,000～1,200 mg/m <sup>2</sup> /日（最大投与量 2 g/日）分 2 を経口投与する。
	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

小児の特発性ネフローゼ症候群に対しては、第一選択薬としてステロイドが使用される。本要望の適応疾患である「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）」では、既存の免疫抑制薬を用いてもステロイドの投与を中止できず、特に小児では、成長障害、骨粗鬆症、眼合併症等のステロイドの副作用が問題となっている。また、思春期、成人期までネフローゼ症候群を持ち越した患者では、ステロイドによる低身長から脱することは難しい。以上より、重篤性は「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。

## (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、「本薬」）に欧米等 6 カ国における承認はないものの、以下の理由等から、有用性は「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。

- ① 本邦では「難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）」を効能・効果としてリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「リツキシマブ」）が承認されており<sup>1)</sup>、頻回再発型ネフローゼ症候群（以下、「FRNS」）及びステロイド依存性ネフローゼ症候群（以下、「SDNS」）を含む難治性のネフローゼ症候群患者の寛解維持のために使用されているが、リツキシマブを投与しても末梢血 B 細胞の回復とともに再発する場合があります、リツキシマブ治療後の寛解を維持するための新たな治療が必要とされていること。
- ② 先進医療 B として実施された、小児期発症の難治性 FRNS 及び SDNS 患者を対象としたリツキシマブ治療後の本薬の寛解維持効果を検討する多施設共同二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験（jRCTs051180081）において、主要評価項目である「治療期間及び追跡期間を通じての treatment failure 発生までの期間」では、プラセボ群と本薬群の群間に統計学的な有意差は認められなかったものの、treatment failure 発生リスクが約 40%低下する傾向が認められ、追加解析結果や副次評価項目の解析結果から、本薬の有効性が示唆されたこと<sup>1)</sup>。
- ③ 上記試験（jRCTs051180081）の結果を踏まえ、小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 補遺<sup>2)</sup>において「小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の後療法として、寛解維持のためにミコフェノール酸モフェチルを投与することを提案する」とされていること。

### 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（2025 年 1 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（2025 年 1 月現在）

<sup>1)</sup> リツキシマブの「難治性のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群」に係る効能・効果は、本要望提出後の 2024 年 9 月に承認された。

無)	
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（2025年1月現在）
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（2025年1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（2025年1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（2025年1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	KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. <sup>3)</sup>
効能・効果	ステロイドで寛解後、8～12週間ステロイドを継続しても再発を繰

(または効能・効果に関連のある記載箇所)	り返す場合又はステロイド依存性を示す場合に、本薬が glucocorticoid-sparing agent の選択肢の 1 つとなる旨の記載がある。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	本薬の用法・用量について、以下の記載がある。 1,200 mg/m <sup>2</sup> /日 (1 日 2 回) から投与を開始する。 目標 AUC は 50 µg·h/mL 超である。本薬の投与を中止すると、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。
ガイドラインの根拠論文	Gellermann J, et al. J Am Soc Nephrol 2013; 24: 1689-97. <sup>4)</sup>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	不明
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) 独国	
ガイドライン名	不明
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	不明
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

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	
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 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	
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 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. 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>

- 1) Assadi F, et al. 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.<sup>5)</sup>

2～6歳のス��ロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者 66例（本薬群 32例、シクロスポリン（以下、「CsA」）群 34例）を対象に、無作為化比較試験が実施された。

リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>による導入療法後に、本薬 1,000 mg/m<sup>2</sup>/日又は CsA 5 mg/kg/日が 12 カ月間投与された。

有効性について、主要評価項目とされた 12 カ月時点で完全寛解が認められた被験者の割合は、本薬群で 81.3% (26/32 例)、CsA 群で 61.7% (21/34 例) であった (p = 0.02、マン-ホイットニー検定、有意水準両側 5%)。また、寛解までの期間（中央値）は本薬群で 2.64 カ月、CsA 群で 3.4 カ月（ハザード比 [95%信頼区間（以下、「CI」）] : 0.61 [0.74, 0.90]）、初回再発までの期間（中央値）は本薬群で 10.8 カ月、CsA 群で 8.0 カ月（ハザード比 [95%CI] : 1.12 [1.31, 1.54]）であり、B 細胞数が回復するまでの期間（中央値）は本薬群 8.6 カ月、CsA 群 5.2 カ月であった。

安全性について、有害事象の発現割合は本薬群で 59.3% (19/32 例)、CsA 群 76.4% (26/34 例) であった。また、Grade 3 の有害事象は本薬群で 12.5% (4/32 例)、CsA 群 20.5% (7/34 例) に、Grade 4 の有害事象は本薬群で 9.3% (3/32 例)、CsA 群 14.7% (5/34 例) に認められた。

<日本における報告>

- 2) Kamei K, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1321-8.<sup>6)</sup>

20 歳未満の難治性 SDNS 患者 12 例を対象に、リツキシマブの有効性及び安全性を検討する単群試験が実施された。

12 例全例でリツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>（最大 500 mg）が単回投与され、そのうち 3 例でリツキシマブ投与後に本薬が投与された。

本薬が投与された 3 例における有効性について、全例でステロイド投与を中止することができ、ステロイド投与中止までの期間（個別値）はそれぞれ 120、123 及び 172 日であった。また、3 例中 2 例では観察期間（1 年）中寛解を維持し、残りの 1 例では 353 日目に再発が認められた。ステロイドフリー期間（個別値）は、リツキシマブ投与前 6 カ月間でそれぞれ 0、0 及び 7 日であったが、リツキシマブ投与後 6 カ月間ではそれぞれ 9、60 及び 64 日であった。

安全性について、試験中止に至る重篤な有害事象は認められなかった。

- 3) Ito S, et al. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients

with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1823-8.<sup>7)</sup>

20歳未満のSDNS患者9例を対象に、ヒストリカルコントロールを用いた前向きコホート研究が実施された。

リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> (最大 500 mg) 単回投与後に、本薬 1,000~1,200 mg/m<sup>2</sup>/日が投与された (A 群)。ヒストリカルコントロール (B 群) として、リツキシマブ投与後 3 カ月以内にステロイド及び免疫抑制薬を投与中止した 7 例のデータが用いられた。

有効性について、リツキシマブ投与後 1 年間で再発が認められなかった患者は A 群で 9 例中 6 例、B 群で 7 例中 1 例であった。また、リツキシマブ投与後 1 年間での再発回数は A 群で 0.4 回、B 群で 2.3 回、ステロイドの 1 日平均投与量は A 群で 0.11 mg/kg/日、B 群で 0.29 mg/kg/日であり、再発により 1 年以内に追加のリツキシマブ投与が必要となった患者は A 群で 9 例中 3 例、B 群で 7 例中 5 例であった。

安全性について、A 群の 2 例で一過性の下痢が認められたが、いずれの群においても重度の有害事象は認められなかった。

4) Iijima K, et al. Mycophenolate mofetil after rituximab for childhood-onset complicated frequently-relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2022; 33: 401-19.<sup>1)</sup>

小児期発症の難治性 FRNS 及び SDNS 患者 86 例 (各群 43 例) を対象に、無作為化比較試験が先進医療 B として実施された。

リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup> (最大 500 mg) が週 1 回、4 週間投与され、その後、プラセボ又は本薬 1,000~1,200 mg/m<sup>2</sup>/日 (最大 2 g/日) が 1 日 2 回に分けて朝食後及び夕食後に 17 カ月間投与された。無作為化された 86 例のうち、試験薬投与前に中止した 8 例を除いた 78 例 (各群 39 例) が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である治療期間及び追跡期間を通じての **treatment failure**<sup>2)</sup> 発生までの期間 (中央値) は、プラセボ群で 472.5 日、本薬群で 784.0 日、ハザード比 [95% CI] は 0.59 [0.34, 1.05] であり、プラセボ群と本薬群との間に統計学的に有意な差は認められなかった ( $p = 0.07$ 、ログランク検定)。一方で、治療期間中の **treatment failure** 発生までの期間 (中央値) は、プラセボ群で 493.0 日、本薬群では未到達、ハザード比 [95%CI] は 0.202 [0.08, 0.50] であり、プラセボ群と比較して本薬群で長い傾向が認められた。また、副次評価項目である治療期間中の再発率 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群で 1.99±2.37 回/人・年、本薬群で 0.43±0.90 回/人・年、ハザード比 [95%CI] は 0.257 [0.08, 0.48]、治療期間中のステロイド投与量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群で 10.45±12.49 mg/m<sup>2</sup>/日、本薬群で 4.45±3.52 mg/m<sup>2</sup>/日であり、プラセボ群と比較して本薬群の再発率が低く、ステロイド投与量が少ない傾向が認められた。

安全性について、有害事象はプラセボ群で 76.9% (30/39 例)、本薬群で 79.5% (31/39 例) に認められた。死亡は認められず、重篤な有害事象はプラセボ群で 10 例 (13 件)、本薬群

<sup>2)</sup> 頻回再発の発生、ステロイド依存性若しくは抵抗性の発現、又は免疫抑制薬若しくはリツキシマブの使用

で7例(8件)に認められた。各群6件は重篤な副作用と判断されたが、いずれも転帰は回復又は軽快であった。多くの事象は軽度又は中等度であり、Grade 3以上の主な有害事象は好中球減少症 (Grade 3 : プラセボ群 2例、本薬群 3例、Grade 4 : プラセボ群 0例、本薬群 2例) であった。

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

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

- 1) Xiang X, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of steroid-dependent or frequently relapsing nephrotic syndrome in children: a meta-analysis. *Front Pediatr* 2021; 9: 671434.<sup>8)</sup>

小児 SDNS 及び FRNS 患者における本薬の有効性及び安全性を検討するため、メタ・アナリシスが実施され、5つの無作為化比較試験及び1つの前向きコホート研究の合計447例が解析対象となった。

解析対象となった試験における本薬の投与量は750~1,000 mg/m<sup>2</sup>/日、1,200 mg/m<sup>2</sup>/日、20~30 mg/kg/日、又は血漿中本薬トラフ濃度が1.5~2.5 mg/mLとなるよう用量調節であった。

有効性について、本薬群の1年間の無再発率はlevamisole群を上回っていた(リスク差 [95%CI] : 0.13 [0.02, 0.24]) が、カルシニューリン阻害薬(以下、「CNI」)群を上回らなかった(リスク差 [95%CI] : -0.27 [-0.40, -0.14])。また、本薬群の1年以内の再発回数は対照(levamisole及びCNI)群より少なく(平均値の差 [95%CI] : -0.26 [-0.45, -0.08])、本薬群のプレドニゾンの累積投与量は対照群(Levamisole、CsA及びタクロリムス)より少なかった(平均値の差 [95%CI] : -0.32 [-0.53, -0.11])。

安全性について、本薬群と対照群の有害事象の発現割合に明確な差は認められなかった(リスク差 [95%CI] : 0.02 [-0.04, 0.09])。

- 2) Larkins NG, et al. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4: CD002290.<sup>9)</sup>

再発及び初発の小児のステロイド感受性ネフローゼ症候群(以下、「SSNS患者」)を対象に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するため、2020年3月10日までのCochrane Kidney and Transplant Register of Studies (CENTRAL、MEDLINE、EMBASE、会議議事録、International Clinical Trials Register Search Portal 及びClinicalTrials.gov)を検索した。小児SSNS患者を対象とし、ステロイド以外の免疫抑制薬と、プラセボ、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無作為化比較試験又は準無作為化比較試験を抽出し、2,428例の小児患者のデータを含む43試験(91報)を特定した。

有効性について、本薬とlevamisoleは、12カ月後までの再発患者数について同程度の効果を示す可能性がある(1試験、149例 : リスク比 [95%CI] : 0.90 [0.70, 1.16])。また、本薬とCsAは、再発患者数について同程度の効果を示す可能性がある(2試験、82例 : リス



ク比 [95%CI] : 1.90 [0.66, 5.46]) (確実性の低いエビデンス)。

安全性について、本薬は CsA と比較して多毛症 (3 試験、140 例 : リスク比 [95%CI] : 0.23 [0.10, 0.50]) 及び歯肉肥厚 (3 試験、144 例 : リスク比 [95%CI] : 0.09 [0.07, 0.42]) を引き起こす可能性が低いと考えられる (確実性の低いエビデンス)。

3) Zotta F, et al. Update on the treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2022; 37: 303-14.<sup>10)</sup>

SSNS の治療に関する総説において、本薬について以下の記載がある。

現在のところ、小児の SSNS 患者における初期治療に関する本薬の有効性を検証した試験は完了していない。

本薬は、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。本薬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。本薬の有効性は、2000 年代初期に実施された本薬の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、小規模試験により本薬に対する CsA の優越性が示唆された。この点については、Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie により更なる検討がされており、多施設共同非盲検無作為化クロスオーバー試験において、小児 FRNS 患者 60 例に対して本薬又は CsA の 1 年間投与の有効性及び安全性が比較されている。CsA と本薬の目標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、CsA は本薬よりも優れていた。しかしながら、事後解析では、本薬の AUC が 50 µg·h/mL 超の場合、その効果は CsA と同等であることが示され、本薬の高用量を必要とする患者がいることが示唆された。また、この点は、後方視的解析によっても確認されており、SSNS に対して本薬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 µg·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。全ての医療施設で本薬の AUC を測定できるわけではないため、標準用量である 1,200 mg/m<sup>2</sup>/日で治療を開始できる。また、副作用が発現していない再発性の小児患者では慎重に最大 1,800 mg/m<sup>2</sup>/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、青年期及び成人のループス腎炎患者を対象とした寛解導入試験で使用されている。

小児 SSNS 患者における本薬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%で報告されている消化器系の副作用である。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り、改善しない場合は、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、本薬は CNI より副作用が少ないようである。このため、本総説の著者を含む多くの医師は、CNI 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、本薬を処方することを好む。

(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) DynaMed Plus. EBSCO Information Services; 2023.<sup>1)</sup>

小児ネフローゼ症候群に対する本薬の使用について、以下のように記載されている。

SDNS の治療中にステロイドに関連する副作用が認められた場合、corticosteroid-sparing agent を使用すべきである (強い推奨)。

- 選択肢として、シクロホスファミド、chlorambucil、levamisole、CsA 及びタクロリムスがある (強い推奨)。
- 本薬も考慮される (弱い推奨)。

#### (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) 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: S1-276.<sup>3)</sup>

「第4章：小児ネフローゼ症候群」に以下のように記載されている。

治療の概略は下図のとおりである。

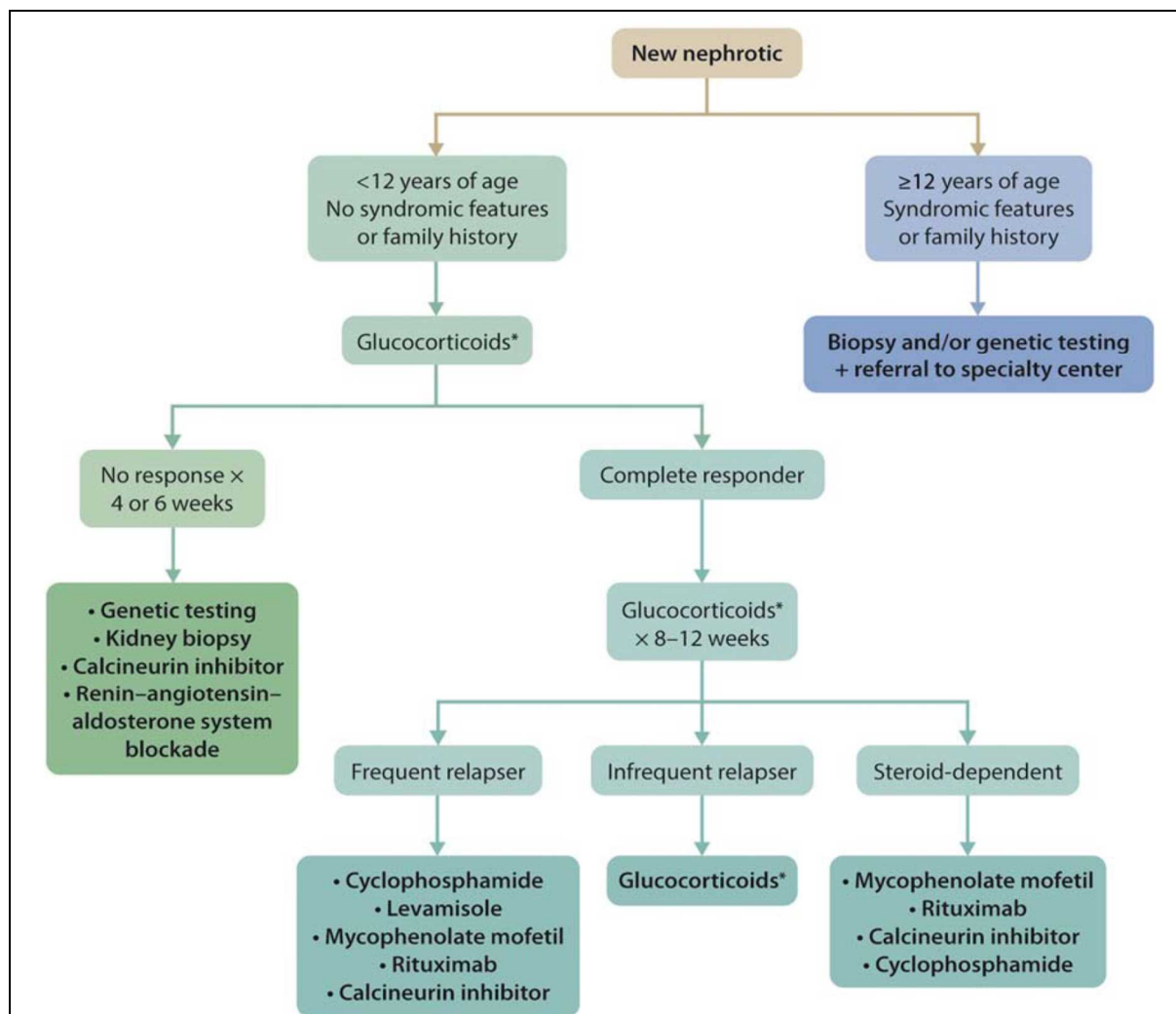


図 新規発症の小児のネフローゼ症候群患者における治療アルゴリズム

Recommendation 4.3.2.2: ステロイドに関連する重篤な副作用が認められた FRNS 及び SDNS の小児患者に対しては、無治療又はステロイド治療のみを継続するよりも、glucocorticoid-sparing agent を処方することが推奨される (1B)。

Practice Point 4.3.2.5 : 経口シクロホスファミド、levamisole、本薬、リツキシマブ、CNI 等の glucocorticoid-sparing agent の投与を開始する前に、ステロイドにより寛解となっていることが理想的である。ステロイド減量の開始後 2 週間以上はステロ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、levamisole、本薬、リツキシマブ及び CNI の中から最も適切な glucocorticoid-sparing agent の選択には、リソース、アドヒアランス、副作用、患者の希望等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 levamisole が glucocorticoid-sparing agent として望ましい。SDNS の小児患者には、ステロイドの減量よりも本薬、リツキシマブ及び CNI 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 (下表)。

表 SSNS の小児患者に対する glucocorticoid-sparing agent  
(本薬に関連する部分のみ抜粋)

薬剤	投与量・投与期間	Clinical tips
代替薬		
本薬	1,200 mg/m <sup>2</sup> /日 (1 日 2 回) から投与を開始する。	目標 AUC は 50 µg·h/mL 超である。本薬の投与を中止すると、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。本薬による著しい腹痛が認め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) を等価の用量で投与してもよい (ミコフェノール酸ナトリウム 360 mg は本薬 500 mg に相当する)。

### MMF

本薬を投与された FRNS 又は SDNS の小児において、ステロイドなしでの寛解維持に関する様々な結果が報告されているが、そのほとんどはレトロスペクティブな観察データに限られている。小児 FRNS 患者 60 例を対象とした最近のクロスオーバー RCT では、本薬と CsA の有効性が直接比較された。再発は、本薬投与患者の 36% に認められたのに対し、CsA 投与患者では 15% であった (P = 0.06)。無再発期間は、1 年目は本薬と比較して CsA の方が有意に長かったが (P < 0.05)、2 年目は有意ではなかった (P = 0.36)。有害事象は CsA 群で eGFR 低下と貧血が多く、より強い腎毒性が示唆されたことを除き、両群間で類似していた。

本薬と CsA を比較した Gellermann らの研究の post hoc 解析 (J Am Soc Nephrol 2013; 24: 1689-97) から、より高い AUC レベルを目標にすることで、治療中の再発が減少する可能性があるというデータが得られた。ミコフェノール酸の曝露量が少ない小児患者 (AUC < 50 mg·h/ml) では再発が 1.4 回/年認められたのに対し、曝露量が多い小児患者 (AUC > 50 mg·h/ml) では 0.27 回/年であった。この研究からは、CNI による治療と比較して腎毒性が少ないことも示唆された。

<日本におけるガイドライン等>

2) 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 補遺. 日本小児腎臓病学会. 2022 年 8 月.<sup>2)</sup>

小児期発症難治性 FRNS 及び SDNS に対する本薬の使用について、以下のように記載されている。

### 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

#### ステートメント

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%)

#### 治療例

リツキシマブ投与後から、ミコフェノール酸 モフェチルを 1,000~1,200 mg/m<sup>2</sup>/日 (最大投与量 2 g/日) 分2 で投与する

#### エビデンスの要約

小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示すものの、既存治療(ステロイド、免疫抑制薬など)では寛解が維持できず頻回再発型あるいはステロイド依存性を呈する難治性の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 モフェチルを使用することが寛解維持に臨床的に有効であることが、わが国のランダム化比較試験で示唆された。リツキシマブ療法とともに十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用する。

#### 解説

前項 CQ3 でも示されているように、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して、わが国をはじめとする複数のランダム化比較試験の結果、リツキシマブの有効性が示されている。一方で、わが国で行われたランダム化比較試験の長期予後調査では、リツキシマブを1週間間隔で計4回投与した難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者51人の観察期間中央値59カ月の結果として、48人(94%)が再発し、50%無再発期間は261日であったと報告され、リツキシマブ治療後に長期寛解を維持する治療法の確立が望まれていた。

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)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、 $p < 0.005$ )。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) 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  $375 \text{ mg/m}^2/\text{回}$  (最大投与量  $500 \text{ mg}/\text{回}$ ) 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  $1,000 \sim 1,200 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  (最大投与量  $2 \text{ g}/\text{日}$ ) 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 :  $0.43 \pm 0.90$  vs.  $1.99 \pm 2.37$  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 :  $4.45 \pm 3.52$  vs.  $10.45 \pm 12.49 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 、 $p = 0.0004$ )。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。したがって、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 モフェチル投与を提案するとし、推奨グレード 2B とした。

他の免疫抑制薬 (シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムスなど) では小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群へのリツキシマブ治療の後療法としてのプラセボ対照ランダム化比較試験は行われていない。また、リツキシマブ治療の後療法としてのミコフェノール酸 モフェチルと他の免疫抑制薬の優劣を比較した試験は、シクロスポリンとミコフェノール酸 モフェチルを比較した少数例の前向き非ランダム化試験があるが、今のところその優劣を論じるだけの根拠に乏しい。

リツキシマブ治療後に長期寛解を維持する他の手段として、リツキシマブの反復投与がある。小児において、リツキシマブを反復投与することによる長期にわたる B 細胞枯渇の安全性は現時点では不明であり、治療としては議論の余地がある。

**\*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。

**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. 要望内容に係る国外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、小児期発症の FRNS 及び SDNS 患者を対象とした本薬の臨床試験の成績が報告されている。

また、小児の難治性ネフローゼ症候群患者に本薬が使用されていた後方視的研究や症例報告のうち、代表的な公表文献の概要を以下に示す。

- 1) 灘大志ら. 単回リツキシマブ療法後にミコフェノール酸モフェチルによる維持療法を行った小児難治性ネフローゼ症候群患者の長期予後と安全性. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2023; 36(SI): 111.<sup>12)</sup>

国立成育医療研究センター、東京都立小児総合医療センター及び横浜市立大学附属市民総合医療センターの3施設で、2007年1月から2021年7月に、小児の難治性 FRNS 又は SDNS 患者に対して、リツキシマブの単回投与及び本薬による維持療法を行い、リツキシマブ投与後2年以上フォローした患者を対象とし、長期予後及び安全性について後方視的に検討した。

対象患者は111例で、観察期間（中央値）は7.4年、本薬投与下での無再発症例は42例（38%）、観察期間中の無再発症例は28例（25%）であった。Kaplan-Meier法による本薬投与下での50%無再発生存期間は2.7年であった。リツキシマブ投与時にCNIを経口投与していた78例中65例（83%）でリツキシマブ後1年以内にCNIを中止可能であった。一方で、約8割の症例で1つ以上の免疫抑制薬の投与を5～10年の長期にわたり要し、半数以上の症例でリツキシマブの追加投与が行われた。初回再発のリスク因子について、Cox比例ハザードモデルによる多変量解析を行ったところ、本薬1,000 mg/m<sup>2</sup>未満が独立したリスク因子であった。観察期間中、リツキシマブが合計570回投与され、致命的な有害事象はなく、発熱性好中球減少症は19件認められた。12カ月以上持続する低IgG血症が25例（23%）に認められた。6例において、有害事象（消化器症状又は低IgG血症の遷延）によ

り本薬の減量や中止が必要であった。

## 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

先進医療 B として実施されたリツキシマブ治療併用下での多施設共同二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験において、主要評価項目である「治療期間及び追跡期間を通じての treatment failure 発生までの期間」では、プラセボ群と本薬群との間に統計学的な有意差は認められなかったものの、treatment failure 発生リスクが約 40%低下する傾向が認められた。さらに、追加解析として実施された「治療期間中の treatment failure 発生までの期間」ではプラセボ群と比較して本薬群で延長する傾向が認められ、副次評価項目である「治療期間中の再発率」及び「治療期間中のステロイド投与量」でもプラセボ群と比較して本薬群でより良好な傾向が認められた。以上の結果を総合的に評価すると、本試験成績から、本薬の有効性が示唆されていると考える。なお、本試験成績については、第 123 回先進医療技術審査部会（令和 3 年 10 月 14 日開催）においても「主要評価項目で統計学的有意差がみられていないものの、疾患活動性が一定の患者に対しては有用であることが推察されることから、本適応の薬事承認申請に資すると考えられる」と評価されている。さらに、本試験成績を踏まえ、小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 補遺において「小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の後療法として、寛解維持のためにミコフェノール酸モフェチルを投与することを提案する」とされている。また、海外の教科書や診療ガイドラインにおいても FRNS や SDNS に対する寛解維持を目的として本薬の使用が推奨されており、国内外の公表文献においても本薬の有効性が示唆されている。

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、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における本薬の寛解維持に係る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

国内外の公表文献等において、FRNS 及び SDNS に対して本薬を投与した際に認められた主な有害事象は、好中球減少症、下痢等であった。これらの事象は本薬の既承認の効能・効果において既知の事象であり、現行の添付文書で注意喚起がなされている。

また、本薬は本邦で 1999 年に承認されて以降、腎移植後の難治性拒絶反応の治療、臓器移植における拒絶反応の抑制、ループス腎炎及び造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制に対して承認されており、日本人における安全性情報が蓄積されている。



以上より、検討会議は、ネフローゼ症候群の治療に十分精通している医師のもとで、現行の添付文書に準じて使用されるのであれば、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）に対する本薬の安全性は管理可能と考える。

### （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、診療ガイドライン、公表文献等から、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）に対する本薬の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、ネフローゼ症候群の治療に十分精通している医師のもとで、本薬の現行の添付文書に準じて使用されるのであれば、安全性は管理可能と考える（「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、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）に対する本薬の有用性は、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、以下のように設定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】**（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

○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）

**【効能・効果に関連する注意】**（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

〈難治性のネフローゼ症候群〉

- ・リツキシマブ（遺伝子組換え）による治療後に本剤を投与すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

**【設定の妥当性について】**

国内外の教科書、診療ガイドライン、公表文献の記載内容等を踏まえて、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）に対する本薬の有用性は医学薬学上公知であると考える（「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)。

先進医療 B として実施された国内臨床試験では、小児期発症難治性 FRNS 及び SDNS 患者に対してリツキシマブ投与後に本薬を投与し、有効性が認められている。また、国内診療ガイドラインにおいても小児期発症難治性 FRNS 及び SDNS 患者に対するリツキシマブ療法の後治療として本薬の使用が提案されている。以上を踏まえ、「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）」を効能・効果として設定し、効能・効果に関連する注意において、リツキシマブによる治療後に本剤を投与する旨、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用する旨、成人期に発症したネフローゼ症候群患者に対する有効性及び安全性は確立していない旨を記載することが妥当と判断した。

## (2) 用法・用量について

用法・用量については、以下のように設定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】(要望内容に関連する部分のみ抜粋)

〈難治性のネフローゼ症候群〉

通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 500~600 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。

### 【設定の妥当性について】

開始用量について、国内臨床試験における本薬の開始用量は 1,000~1,200 mg/m<sup>2</sup>/日であり、国内診療ガイドラインでも 1,000~1,200 mg/m<sup>2</sup>/日とされている。また、国内で実施された前向きコホート研究における本薬の投与量も 1,000~1,200 mg/m<sup>2</sup>/日であった。海外で実施された臨床試験における本薬の投与量は、750~1,000 mg/m<sup>2</sup>/日や 20~30 mg/kg/日、目標血漿中本薬トラフ濃度が規定されている場合もあったが、1,000~1,200 mg/m<sup>2</sup>/日とされた試験が多かった。海外の診療ガイドラインにおいては、本薬の開始用量は 1,200 mg/m<sup>2</sup>/日とされている。

最大用量について、国内臨床試験では 2,000 mg/m<sup>2</sup>/日であり、国内診療ガイドラインでも 2,000 mg/m<sup>2</sup>/日とされている。その他の臨床試験や診療ガイドラインでは、最大用量に関する記載はなかった。

用法について、国内臨床試験における本薬の用法は朝食後及び夕食後投与であり、国内診療ガイドラインでも分 2 とされている。その他の臨床試験や診療ガイドラインでは、用法に関する記載はなかった。

なお、本薬の既承認効能・効果における小児での開始用量は 1 回 150~600 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回 (300~1,200 mg/m<sup>2</sup>/日) 又は 1 回 300~600 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回 (600~1,200 mg/m<sup>2</sup>/日)、

最大用量は2,000 mg/m<sup>2</sup>/日、用法は1日2回12時間毎に食後経口投与とされている。

以上より、本薬の臨床試験成績やガイドライン等の記載及び既承認の小児における用法・用量の設定を踏まえ、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）に対する本薬の用法・用量は、「通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回500～600 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。」と設定することが妥当と判断した。

## 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) Iijima K, et al. Mycophenolate mofetil after rituximab for childhood-onset complicated frequently-relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol 2022; 33: 401-19.
- 2) 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 補遺. 日本小児腎臓病学会. 2022年8月.
- 3) 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: S1-276.
- 4) Gellermann J, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol 2013; 24: 1689-97.

- 5) Assadi F, et al. 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.
- 6) Kamei K, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1321-8.
- 7) Ito S, et al. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1823-8.
- 8) Xiang X, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of steroid-dependent or frequently relapsing nephrotic syndrome in children: a meta-analysis. *Front Pediatr* 2021; 9: 671434.
- 9) Larkins NG, et al. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4: CD002290.
- 10) Zotta F, et al. Update on the treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2022; 37: 303-14.
- 11) DynaMed Plus. EBSCO Information Services; 2023.
- 12) 灘大志ら. 単回リツキシマブ療法後にミコフェノール酸モフェチルによる維持療法を行った小児難治性ネフローゼ症候群患者の長期予後と安全性. *日本小児腎臓病学会雑誌*. 2023; 36(SI): 111.