

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  
ミコフェノール酸 モフェチル  
ループス腎炎

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	
	会社名：中外製薬株式会社	
要望者名	一般社団法人日本リウマチ学会	
要望内容	効能・効果	ループス腎炎
	用法・用量	1日 3,000 mg まで、1日 2回 12時間毎
	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

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>ループス腎炎は、全身性エリテマトーデス（以下、「SLE」）の主要な臓器病変の中でも高頻度かつ重篤なもののひとつであること等から、「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。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>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、本剤）の欧米等 6 カ国における承認はないが、12 歳以上のループス腎炎患者を対象として本剤の有用性が検討された海外臨床試験（Aspreva Lupus Management Study (ALMS) 試験の成績<sup>1) 2)</sup>等を踏まえ、American College of Rheumatology (ACR) のガイドライン<sup>3)</sup>及び Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) のガイドライン<sup>4)</sup>において本剤の投与が推奨されていることから、「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。</p>
--

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 <sup>5)</sup>	
効能・効果	腎、心又は肝移植患者における移植片拒絶反応の抑制
用法・用量	<p>&lt;腎移植&gt;</p> <p>成人： 1回1gを1日2回(2g/日)、経口又は2時間以上をかけて静脈内投与する。</p> <p>小児(3ヵ月～18歳)： 経口懸濁剤を1回600mg/m<sup>2</sup>を1日2回投与(最大2g/10mL/日)する。なお、体表面積が1.25～1.5m<sup>2</sup>の患者は、カプセル剤で1回750mgを1日2回(1.5g/日)投与してもよい。また、体表面積が1.5m<sup>2</sup>よりも大きい患者は、カプセル剤あるいは錠剤で1回1gを1日2回(2g/日)投与してもよい。</p> <p>&lt;心移植&gt;</p> <p>成人： 1回1.5gを1日2回、2時間以上をかけて静脈内投与又は1回1.5gを1日2回経口投与(3g/日)する。</p> <p>&lt;肝移植&gt;</p> <p>成人： 1回1gを1日2回、2時間以上をかけて静脈内投与又は1回1.5gを1日2回経口投与(3g/日)する。</p> <p>いずれの効能・効果においてもシクロスポリン及び副腎皮質ステロイドを併用すること。</p>
承認年月(または米国における開発の有無)	ループス腎炎の効能・効果については承認されていない(2015年3月1日現在)。本剤の海外における開発権を有するRoche社は、2010年3月に本剤のループス腎炎に対する海外臨床試験を終了したが承認申請は行っていない。中外製薬は、Roche社がビジネス上の理由から承認申請を行わなかったと推察している。
備考	
2) 英国 <sup>6)</sup>	
効能・効果	同種腎、心又は肝移植を受けた患者の急性拒絶反応の抑制
用法・用量	<p>&lt;腎移植&gt;</p> <p>成人：1回1gを1日2回(2g/日)経口投与する。なお、本剤の経口投与は、移植後72時間以内に開始すること。</p> <p>小児及び若年者(2～18歳)：1回600mg/m<sup>2</sup>を1日2回経口投与(上</p>

	<p>限 2 g/日する。カプセル剤は体表面積が 1.25 m<sup>2</sup> 以上の患者に対してのみ処方すること。体表面積が 1.25 ～1.5 m<sup>2</sup> の患者にはカプセル剤で 1 回 750 mg を 1 日 2 回 (1.5 g/日) 投与してもよい。体表面積が 1.5 m<sup>2</sup> を超える患者にはカプセル剤で 1 回 1 g を 1 日 2 回 (2 g/日) 投与してもよい。</p> <p>小児 (2 歳未満) : 2 歳未満の小児に関する安全性、有効性データは限られている。推奨用量を提示することはできないので、この年齢層への投与は推奨されない。</p> <p>&lt;心移植&gt;</p> <p>成人 : 1 回 1.5 g を 1 日 2 回 (3 g/日) 経口投与する。なお、本剤の経口投与は、移植後 5 日以内に開始すること。</p> <p>小児 : 小児心移植患者のデータはない。</p> <p>&lt;肝移植&gt;</p> <p>成人 : 1 回 1.5 g を 1 日 2 回 (3 g/日) 経口投与する。なお、肝移植後の初期 4 日間については静脈内投与製剤用いて 2 時間以上をかけて投与を行い、忍容性が認められれば速やかに経口投与を開始する。</p> <p>小児 : 小児肝移植患者のデータはない。</p> <p>いずれの効能・効果においてもシクロスポリン及び副腎皮質ステロイドを併用すること。</p>
承認年月 (または英国における開発の有無)	要望内容の効能・効果については承認されていない。(2015年3月1日現在)
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月 (または独国における開発の有無)	要望内容の効能・効果については承認されていない。(2015年3月1日現在)
備考	
4) 仏国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月 (または仏国における開発の有無)	要望内容の効能・効果については承認されていない。(2015年3月1日現在)

備考	
5) 加国 <sup>7)</sup>	
効能・効果	<p><u>成人</u> 同種腎、心又は肝移植患者における移植片拒絶反応の抑制</p> <p><u>小児 (2～18 歳)</u> 小児患者 (2～18 歳) の同種腎移植における移植片拒絶反応の抑制</p>
用法・用量	<p><u>成人：</u>          &lt;腎移植&gt;          1 回 1 g を 1 日 2 回 (2 g/日)、経口投与又は 2 時間以上をかけて静脈内投与する。          &lt;心移植&gt;          1 回 1.5 g を 1 日 2 回 (3 g/日)、経口投与又は 2 時間以上をかけて静脈内投与する。          &lt;肝移植&gt;          1 回 1 g を 1 日 2 回 2 時間以上かけて静脈内投与又は 1 回 1.5 g を 1 日 2 回経口投与 (3 g/日) する。</p> <p><u>小児 (2～18 歳)：</u>          セルセプト懸濁剤 1 回 600 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回経口投与 (上限 2 g/日) する。なお、体表面積が 1.25～1.5 m<sup>2</sup> の患者は、カプセル剤で 1 回 750 mg を 1 日 2 回 (1.5 g/日) 投与してもよい。また、体表面積が 1.5 m<sup>2</sup> よりも大きい患者は、カプセル剤あるいは錠剤で 1 回 1 g を 1 日 2 回 (2 g/日) 投与してもよい。</p> <p>いずれの効能・効果においてもシクロスポリン及び副腎皮質ステロイドを併用することが望ましい。</p>
承認年月 (または加国における開発の有無)	<p>要望内容の効能・効果については承認されていない。(2015年3月1日現在)</p>
備考	
6) 豪州 <sup>8)</sup>	
効能・効果	<p>同種臓器移植の成人患者における移植片拒絶反応の抑制</p> <p>同種腎移植の小児患者 (2～18 歳) における移植片拒絶反応の抑制</p>
用法・用量	<p><u>成人：</u>          &lt;腎移植&gt;          1 日 2 回、1 g を経口又は 2 時間以上かけて静脈内投与する (2 g/日)。          &lt;心移植&gt;          1 回 1.5 g を 1 日 2 回、経口又は 2 時間以上をかけて静脈内投与する (3</p>

	<p>g/日)。          &lt;肝移植&gt;          1回1gを1日2回2時間以上かけて静脈内投与し(2g/日)、その後、1回1.5gを1日2回経口投与する(3g/日)。          &lt;他の臓器移植&gt;          必要な免疫抑制レベルに応じて、1日2~3g投与する。  <u>小児(2~18歳)(腎移植)：</u>          600mg/m<sup>2</sup>を1日2回経口投与する(最大2g/日)。</p>
承認年月(または豪州における開発の有無)	要望内容の効能・効果については承認されていない。(2015年3月1日現在)
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	American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis <sup>3)</sup> (以下、「ACRガイドライン」)
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Class III/IV ループス腎炎</li> <li>・ Class V ループス腎炎(尿タンパク〈24時間蓄尿〉3g超の場合)</li> </ul> <p>注) International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISR/PRS) による Class 分類(本報告書における以降の病型の記載は、「WHOの重症度分類」と記載がない場合、当該分類による)</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Class III/IV ループス腎炎及び Class V ループス腎炎(尿タンパク〈24時間蓄尿〉3g超の場合)</li> </ul> <p>導入療法：本剤(2~3g/日)又はシクロホスファミドを副腎皮質ステロイドに併用する。</p> <p>(本剤の治療反応性に大きな民族差はないと考えられるが、アジア人についてはより低用量で有効であるとの報告があることから、本剤の用量は2g/日としてもよい。)</p> <p>維持療法：本剤(1~2g/日)又はアザチオプリンを投与する。必要に応じ副腎皮質ステロイドを併用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ シクロホスファミドには不可逆的な性腺障害のリスクがあるため、妊孕性温存を希望する患者にはシクロホスファミドよりも本剤が推奨される。ただし、本剤には催奇形性があるので、妊娠を希望している患者への投与はしないこと。</li> </ul>
ガイドラインの	1) Appel GB, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for

<p>根拠論文</p>	<p>induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol. 2009 May; 20(5): 1103-12.<sup>1)</sup></p> <p>2) Chan TM, et al, Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. J Am Soc Nephrol. 2005 Apr;16(4):1076-84.<sup>9)</sup></p> <p>3) Ginzler EM, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med. 2005 Nov 24;353(21):2219-28.<sup>10)</sup></p> <p>4) Ong LM, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. Nephrology (Carlton). 2005 Oct;10(5):504-10.<sup>11)</sup></p> <p>5) Touma Z, et al, Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol. 2011 Jan; 38(1): 69-78.<sup>12)</sup></p> <p>6) Dooley MA, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. N Engl J Med. 2011 Nov 17; 365 (20):1886-95.<sup>2)</sup></p> <p>7) Weng MY, Weng CT, Liu MF. The efficacy of low-dose mycophenolate mofetil for treatment of lupus nephritis in Taiwanese patients with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol. 2010 Jul; 29 (7): 771-5.<sup>13)</sup></p> <p>8) Houssiau FA, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. Ann Rheum Dis. 2010 Dec; 69 (12): 2083-9.<sup>14)</sup></p> <p>9) Tang Z, et al. Effects of mycophenolate mofetil for patients with crescentic lupus nephritis. Nephrology (Carlton). 2008 Dec; 13 (8):702-7.<sup>15)</sup></p>
<p>備考</p>	
<p>ガイドライン名</p>	<p>KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis Chapter 12: Lupus nephritis<sup>4)</sup> (以下、「KDIGO ガイドライン」)</p>
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Class III/IV ループス腎炎</li> <li>・ Class V ループス腎炎 (ネフローゼレベルの尿タンパクが持続する場合)</li> </ul>
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Class III/IV ループス腎炎</li> </ul> <p>導入療法：本剤（最大用量 3 g/日）又はシクロホスファミドを副腎皮質ステロイドに併用する。</p> <p>維持療法：本剤（1～2 g/日）又はアザチオプリンを副腎皮質ステロイドに併用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Class V ループス腎炎 (ネフローゼレベルの尿タンパクが持続する場合)</li> </ul> <p>本剤、シクロホスファミド、アザチオプリン等を副腎皮質ステロイドと併</p>

	<p>用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・小児については、成人と同様の病理的、臨床的特徴を示すため、成人と同様の治療法を適用することを推奨する。投与量は体格等に応じて調整する。なお、小児におけるランダム化比較試験は行われていない。</li> <li>・催奇形性があるため、妊娠中は本剤を投与しないこと。</li> </ul>
ガイドラインの根拠論文	<p>1) Chan TM, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. J Am Soc Nephrol. 2005 Apr; 16 (4) :1076-84. <sup>9)</sup></p> <p>2) Appel GB, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol. 2009 May;20(5): 1103-12. <sup>1)</sup></p> <p>3) Dooley MA, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. N Engl J Med. 2011 Nov 17; 365(20):1886-95. <sup>2)</sup></p> <p>4) Contreras G, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med. 2004 Mar 4; 350(10):971-80. <sup>16)</sup></p> <p>5) Houssiau FA, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. Ann Rheum Dis. 2010 Dec; 69(12):2083-9. <sup>14)</sup></p>
備考	<p>KDIGO は、欧州、米国及び豪州が参加する国際的な腎臓病に関するガイドライン作成機関であるが、代表として米国欄に記載した。</p>
2) 英国	
ガイドライン名	<p>Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. <sup>17)</sup></p> <p>(以下、「EULAR/ERA-EDTA ガイドライン」)</p>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>ループス腎炎</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・導入療法 Class III (±V) 又は Class IV (±V) ループス腎炎：本剤（目標用量 3 g/日（最大））又はシクロホスファミドを副腎皮質ステロイドに併用する。 Class Vループス腎炎（ネフローゼレベルのタンパク尿を伴う場合）：本剤（目標用量3 g/日（最大））を副腎皮質ステロイドと併用する。</li> <li>・維持療法：本剤（目標用量 1～2 g/日）又はアザチオプリンを副腎皮質ステロイドに併用する。Class V ループス腎炎ではカルシニューリン阻害薬の併用も考慮する。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・小児については、成人に比べ重症の場合が多いが、診断や治療法等は成人と同様である。なお、小児におけるランダム化比較試験は行われていない。</li> <li>・催奇形性があるため、妊娠を希望している患者には本剤は投与しないこと。</li> </ul>
ガイドラインの根拠論文	<p>1) Appel GB, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol. 2009 May;20(5):1103-12. <sup>1)</sup></p> <p>2) Chan TM, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med. 2000 Oct 19;343(16):1156-62. <sup>18)</sup></p> <p>3) Chan TM, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. J Am Soc Nephrol. 2005 Apr;16(4):1076-84. <sup>9)</sup></p> <p>4) Ginzler EM, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med. 2005 Nov 24;353(21):2219-28. <sup>10)</sup></p> <p>5) Radhakrishnan J, et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for Class V lupus nephritis. Kidney Int. 2010 Jan;77(2):152-60. <sup>19)</sup></p> <p>6) Isenberg D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. Rheumatology (Oxford). 2010 Jan;49(1):128-40. <sup>20)</sup></p> <p>7) Houssiau FA, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. Ann Rheum Dis. 2010 Dec;69(12):2083-9. <sup>14)</sup></p> <p>8) Dooley MA, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. N Engl J Med. 2011 Nov 17;365(20):1886-95. <sup>2)</sup></p> <p>9) Karim MY, et al. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. Rheumatology (Oxford). 2002 Aug;41(8):876-82. <sup>21)</sup></p>
備考	EULAR/ERA-EDTA（欧州リウマチ学会/欧州腎臓－透析移植学会）のガイドラインであるが、代表して英国の欄に記載した。
3) 独国	
ガイドライン名	英国と同じ
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	英国と同じ

用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	英国と同じ
ガイドラインの 根拠論文	英国と同じ
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	英国と同じ
効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	英国と同じ
用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	英国と同じ
ガイドラインの 根拠論文	英国と同じ
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	該当なし
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	米国 (KDIGO ガイドライン) と同じ
効能・効果	米国 (KDIGO ガイドライン) と同じ

(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)	米国 (KDIGO ガイドライン) と同じ
ガイドラインの根拠論文	米国 (KDIGO ガイドライン) と同じ
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

要望内容について、中外製薬株式会社により実施された海外臨床試験はない。  
本剤の導入元であるスイスの Roche 社により、ループス腎炎に対する臨床試験が行われた。

##### 1. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis<sup>1)</sup> (Aspreva Lupus Management Study) (以下、「ALMS試験 (導入療法)」)

12～75 歳の Class III～V の外国人ループス腎炎患者 (370 例：各群 185 例) を対象とした導入療法に関する無作為化非盲検試験が実施された。本剤群の用法・用量は、1 回 0.5 g を 1 日 2 回から開始し、2 週目に 1 回 1.0 g を 1 日 2 回、3 週目以降は 1 回 1.5 g を 1 日 2 回経口投与することとされ、投与期間は 24 週間とされた。有害事象等が認められた場合は 2 g/日に減量可能とされた。対照薬であるシクロホスファミド群は 0.5～1.0 g/m<sup>2</sup>/月を投与することとされた。両群ともプレドニゾンが併用され、投与量は最大開始用量 60 mg/日から漸減することとされた。組み入れ患者背景について、年齢は 31.9±10.7 歳 (平均値±標準偏差)、病型<sup>\*1</sup> は Class III+V 15.7 %、Class IV+V 68.1 %、Class V 16.2 %、人種は白人 39.7 %、アジア人 33.2 %、その他 27.0 %であった。

有効性について、主要評価項目である 24 週時点の治療反応例 (「尿タンパク/クレアチニン比の減少」<sup>\*2</sup> 及び「血清クレアチニンの安定化/改善」<sup>\*3</sup>) の割合は本剤群 56.2 % (104/185 例)、シクロホスファミド群 53.0 % (98/185 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は本剤群及びシクロホスファミド群でそれぞれ 96.2 % (177/184 例) 及び 95.0 % (171/180 例)、重篤な有害事象の発現率は 27.7 % (51/184 例) 及び 22.8 % (41/180 例) であった。主な有害事象として、感染症 (本剤群：68.5 %、シクロホスファミド群：61.7 %) 及び消化器障害 (本剤群：61.4 %、シクロホスファミド群：66.7 %) が認められた。死亡例は本剤群 9 例及びシクロホスファミド群 5 例 (そのうち感染症による死亡はそれぞれ 7 例及び 2 例) であった。なお、本剤群の死亡例のほとんどアジア地域 (主に中国) の症例であり、試験組み入れ前から高用量の副腎皮質ステロイドを投与さ

れており、過度の免疫抑制状態にあった可能性がある等、管理上の問題があった可能性<sup>※4</sup>があると考察されている。

※1 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISR/PRS) による Class 分類 (以降の病型の記載も当該分類による)

※2 ベースライン時尿タンパク/クレアチニン比 (24 時間蓄尿)  $\geq 3$  の患者の場合：尿タンパク/クレアチニン比  $< 3$  の減少、ベースライン時尿タンパク/クレアチニン比  $< 3$  の患者の場合：50%以上の尿タンパク/クレアチニン比の減少

※3 「血清クレアチニンの安定化/改善」：血清クレアチニンの安定化 (ベースラインに比べ $\pm 25\%$ ) 又は改善

※4 中外製薬株式会社は措置報告において、これらの症例は感染症発現後も本剤やステロイドの投与を継続していた等の問題があった可能性があるとして説明している

## 2. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis<sup>2)</sup> (以下、「ALMS 試験 (維持療法)」)

ALMS 試験で治療反応が得られた外国人ループス腎炎患者 (227 例：本剤群 116 例、アザチオプリン群 111 例) を対象に本剤の維持効果を検討した無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤群は 1 g を 1 日 2 回、対照薬であるアザチオプリン群は 2 mg/kg を 1 日 1 回 36 ヶ月間経口投与することとされた。両群ともプレドニゾンが併用され、投与量は最大 10 mg/日とされた。組み入れ患者背景について、年齢 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は本剤群 31.8 $\pm$ 10.6 歳、アザチオプリン群 31.0 $\pm$ 10.8 歳であった。病型は、本剤群では Class III 又は Class III+V 14.7 %、Class IV 又は Class IV+V 69.8 %、Class V 15.5 %、アザチオプリン群では Class III 又は Class III+V 10.8 %、Class IV 又は Class IV+V 73.9 %、Class V 15.3 %であった。人種は、本剤群では白人 41.4 %、黒人 10.3 %、アジア人 33.6 %、その他 14.7 %、アザチオプリン群では白人 45.9 %、黒人 9.9 %、アジア人 33.3 %、その他 10.8 %であった。

有効性について、主要評価項目である治療失敗 (死亡、末期腎不全、血清クレアチニン値の 2 倍以上の上昇、再燃又はループス腎炎の救済治療) までの期間は、本剤群がアザチオプリン群に対し統計学的に有意に優れていた (Cox 回帰モデル：ハザード比 0.44、95 %信頼区間 [0.25, 0.77]、log-rank 検定：p=0.003)。有害事象の発現割合は、本剤群及びアザチオプリン群でそれぞれ 98.3 % (113/115 例) 及び 97.3 % (108/111 例) であった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 23.5 %、アザチオプリン群 33.3 %であった。主な有害事象は感染症であり、本剤群で 79.1 % (91/115 例) 及びアザチオプリン群 78.4 % (87/111 例) に認められ、そのうち重篤な感染症は本剤群で 9.6 % (11/115 例) 及びアザチオプリン群 11.7 % (13/111 例) であった。死亡例はアザチオプリン群で 1 例 (交通事故) に認められた。

## 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

「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」に示した以外の主な公表文献の概略について、以下に示す。

成人

1) Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study<sup>20)</sup>

ALMS 試験 (導入療法) の結果について人種の影響を検討した海外公表文献である。ALMS 試験 (導入療法) の 370 例における各人種の割合は、アジア人 33.2 % (123 例)、白人 39.7 % (147 例)、黒人 12.4 % (46 例)、その他 14.6 % (54 例) であった。

治療反応率 (本剤群 vs シクロホスファミド群) は、アジア人が 53.2 % vs 63.9 %、白人が 56.0 % vs 54.2 %、黒人が 53.9 % vs 40 %、ヒスパニックが 60.9 % vs 38.8 %) であった。

有害事象の発現割合 (本剤群 vs シクロホスファミド群) はアジア人が 95.2 % vs 90.0 %、白人が 97.3 % vs 97.2 % であり、黒人やその他人種の発現割合も本剤群とシクロホスファミド群で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合 (本剤群 vs シクロホスファミド群) はアジア人が 33.9 % vs 28.3 %、白人が 24.3 % vs 22.5 %、黒人が 26.9 % vs 16.7 % であった。

2) The efficacy of low-dose mycophenolate mofetil for treatment of lupus nephritis in Taiwanese patients with systemic lupus erythematosus<sup>13)</sup>

Class III~V の台湾人ループス腎炎患者 (36 例) における本剤の有効性及び安全性が検討された。腎生検が行われた 16 例の病型について、WHO の重症度分類による Class III が 18.8 % (3/16 例)、Class IV が 56.3 % (9/16 例)、Class V が 25.0 % (4/16 例) であった。本剤はプレドニゾロン併用下で 0.5 g/日から開始し、1 g/日まで増量された。尿タンパク量 (平均値±標準偏差) はベースライン 6.15±4.28 g/日から最終観察日 2.69±2.36 g/日まで減少した。完全寛解 (尿タンパク 0.5 g/日未満かつ血清クレアチニン値の 2 倍化なし) は 14.3 % (5/35 例)、部分寛解 (尿タンパク 0.5 g/日未満には達していないがベースラインより 50 % 減少) は 51.4 % (18/35 例) に認められた。1 例が腹部膨満、悪心、嘔吐により投与中止した。重篤な有害事象は認められなかった。

3) Mycophenolate mofetil versus intravenous cyclophosphamide for induction treatment of proliferative lupus nephritis in a Japanese population: a retrospective study<sup>22)</sup>

日本人患者 21 例 (本剤投与例 11 例及びシクロホスファミド投与例 10 例) を対象に Class III 及び Class IV のループス腎炎の導入療法としての本剤とシクロホスファミドの有効性と安全性がレトロスペクティブに検討された。

本剤は 2,000 mg/日 (中央値)、投与期間は早期に完全寛解したため 20 週間で投与終了した 1 例を除き 24 週間投与されていた。シクロホスファミドは 0.2~1.0 g/m<sup>2</sup> を 2 週又は 4 週毎に 2~6 回静脈内投与されていた。患者の年齢 (平均値±標準偏差) は、本剤群は 29.4±8.7 歳、シクロホスファミド群は 34.1±7.9 歳であった。病型について、本剤群は Class III/III+V が 27.3 % (3/11 例)、Class IV/IV+V が 72.7 % (8/11 例)、シクロホスファミド群は Class III/III+V が 20.0 % (2/10 例)、Class IV/IV+V が 80.0 % (8/10 例) であった。

有効性について、尿沈渣、尿タンパク等の所見により完全又は部分寛解とされた患者は、本剤群で 81.8 % (9/11 例)、シクロホスファミド群で 40.0 % (4/10 例) であった。

有害事象は本剤群で 38 件、シクロホスファミド群で 67 件、重篤な有害事象は本剤群で 0

件、シクロホスファミド群で 8 件に認められた。

#### 4) ミコフェノール酸モフェチルの全身性エリトマトーデスにおける有効性の検討<sup>23)</sup>

日本人 SLE 患者のうち、ステロイド減量困難あるいは免疫抑制剤抵抗性を示した症例又は副作用のためステロイドの継続投与が困難であった 16 例（うちループス腎炎患者 11 例）に対して本剤を投与したときの有効性及び安全性が検討された。

本剤の投与量は、最大 3 g/日を上限とし、疾患活動性を考慮して検討することとされた。患者の年齢（平均値±標準偏差）は 44.4±9.2 歳であった。本剤の初期投与量（平均値±標準偏差 [範囲]）は 1.44±0.51 g/日 [0.5～2.5 g/日]、維持投与量は 1.95±0.61 g/日 [1～3 g/日]、投与期間（平均値±標準偏差 [範囲]）は 12.0±5.5 カ月 [6～24 カ月] であった。

臨床症状、腎以外の臓器障害、抗 DNA 抗体、血清補体価、尿タンパク、副腎皮質ステロイド量変化の 6 項目について、改善 (+1)、不変 (0)、増悪 (-1) の 3 段階で評価された。臨床的改善（6 項目の合計スコアが 2 以上）は 68.8 %（11/16 例）に認められた。

有害事象は 81.3 %（13/16 例）に認められ、すべて感染症であった。重篤な有害事象は認められなかった。

### 小児

#### 1) Efficacy of mycophenolate mofetil in adolescent patients with lupus nephritis: evidence from a two-phase, prospective randomized trial<sup>24)</sup>

ALMS 試験（導入療法及び維持療法）に組み入れられた Class III～V ループス腎炎患者のうち 18 歳未満の患者におけるサブグループ解析が実施された。用法・用量及び主要評価項目は「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」の項参照。導入期では、24 例（本剤群 10 例、シクロホスファミド群 14 例）、維持期では 16 例（本剤群及びアザチオプリン群各 8 例）が対象とされた。患者の年齢（平均値±標準偏差）は、導入期は 14.8±1.48 歳、維持期は 14.4±1.59 歳であった。病型について、本剤群は Class III が 10.0 %（1/10 例）、Class IV が 70.0 %（7/10 例）、Class V が 20.0 %（2/10 例）、シクロホスファミド群は Class IV が 78.6 %（11/14 例）、Class V が 21.4 %（3/14 例）であった。

導入期開始 24 週後の治療反応例（「尿タンパク/クレアチニン比の減少」<sup>※5</sup>及び「血清クレアチニン値の安定化/改善」<sup>※6</sup>）は本剤群 70.0 %（7/10 例）、シクロホスファミド群 57.1 %（8/14 例）、維持期開始 36 カ月後における治療反応例<sup>※7</sup>は本剤群 87.5 %（7/8 例）、アザチオプリン群 37.5 %（3/8 例）であった。

有害事象の発現割合は、導入期では本剤群 90.0 %（9/10 例）、シクロホスファミド群 92.9 %（13/14 例）、維持期では両群とも 100.0 %であった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 40.0 %（4/10 例）、シクロホスファミド群 35.7 %（5/14 例）、維持期では本剤群 25.0 %（2/8 例）、シクロホスファミド群 37.5 %（3/8 例）であった。死亡例は、導入期にのみ本剤群 1 例（肺炎、16 歳）に認められた。

※5 ベースライン時尿タンパク/クレアチニン比（24 時間蓄尿） $\geq 3$  の患者の場合：尿タンパク/クレアチニン比 $< 3$  の減少、ベースライン時尿タンパク/クレアチニン比 $< 3$  の患者の場合：ベースラインからの 50 %以上の尿タンパク/クレアチニン比の減少

※<sup>6</sup> 血清クレアチニンの安定化（ベースラインに比べ $\pm 25\%$ ）又は改善

※<sup>7</sup> 治療失敗（死亡、透析導入、血清クレアチニン値の2倍化、再燃、救済治療）に至らなかった症例

## 2) Mycophenolate mofetil for the treatment of juvenile onset SLE: a multicenter study<sup>25)</sup>

外国人小児期発症 SLE 患者のうち、「ステロイド及び/又はシクロホスファミド等の免疫抑制剤の投与を行っても進行性腎機能低下の認められる患者又は腎機能悪化はないものの改善しない患者」あるいは「ステロイド又はシクロスポリンに忍容性がない患者」に該当する 26 例に本剤を投与したときの有効性及び安全性がレトロスペクティブに検討された。本剤は初期用量として 20～25 mg/kg/日 (1,000 mg/日) が投与され、1,500～2,000 mg/日まで増量された。本剤の投与期間（平均値 $\pm$ 標準偏差 [範囲]）は 24 $\pm$ 14.8 カ月 [2～52 カ月] であった。対象患者について、本剤投与開始時の平均年齢 [範囲] は 15.9 歳 [7.5～26.8 歳] であった。腎生検が行われた 9 例について、WHO の重症度分類による Class IIb が 7 例、Class III 及び Class IV が各 1 例であった。

有効性について、各種臨床検査値及び SLEDAI スコア等が検討され、病態活動性低下又はステロイドを減量した患者は 54 % (14/26 例)、病態が安定化した患者は 31 % (8/26 例)、効果がなかった患者は 15 % (4/26 例) であった。

安全性について、重度の下痢及び腹部痛により 2 例が投与中止した。重篤な副作用は認められなかった。

## 3) Mycophenolate Mofetil Treatment of severe Renal Disease in Pediatric Onset Systemic Lupus Erythematosus<sup>26)</sup>

外国人小児期発症ループス腎炎患者のうち、「積極的な長期治療（副腎皮質ステロイドとシクロホスファミド又はアザチオプリン）でもコントロール不良な腎炎」及び/又は「副腎皮質ステロイド投与下でもコントロール不良な腎炎」に該当する 11 例における本剤の有効性及び安全性がレトロスペクティブに検討された。

本剤の投与量は 17～42 mg/kg/日（中央値 22 mg/kg/日）又は 1.25～2.25 g/日（中央値 2 g/日）で、平均投与期間は 9.8 カ月であった。患者背景について、投与開始時の平均年齢 [範囲] は 15.2 歳 [13.3～17.0 歳]、腎生検の結果は、WHO の重症度分類による Class III が 2 例、Class IV 及び Class V が各 3 例、Class III+V が 1 例、間質性腎炎 1 例、びまん性硬化症 1 例であった。

有効性について、各種臨床検査値、SLEDAI スコア等が検討された。24 時間あたりのタンパク尿は、ベースライン値が 0.5 g/24 時間以上であった 8 例のうち、5 例で減少、1 例で不変、2 例で増加した。クレアチニークリアランスは 11 例中 6 例で上昇、3 例で不変、2 例で減少した。血清クレアチニン値は 11 例中 4 例で減少、3 例で不変、4 例で上昇した。

安全性について、副作用は 73 % (8/11 例) に認められ、主な副作用は感染症、白血球減少、悪心、搔痒感、頭痛、倦怠感であった。

## 4) Mycophenolate mofetil treatment in children and adolescents with lupus<sup>27)</sup>

外国人小児 SLE 患者（26 例）に本剤を投与した時の有効性及び安全性がレトロスペクティブに検討された。患者背景について、年齢は 5～18 歳（中央値 15 歳）、26 例中 18 例が生検でループス腎炎と診断された症例であった（Class II 2 例、Class III 6 例、Class IV 10 例）。また、導入療法及び/又は維持療法として本剤の投与を開始した症例が 14 例（グループ 1）、疾病のコントロールの不良なためアザチオプリンから本剤に変更して投与した症例が 12 例（グループ 2）であった。本剤の投与量（中央値 [範囲]）は、投与開始時は 500 mg/日 [250～1,500 mg/日]、投与 12 ヶ月後は 1,500 mg/日 [1,000～2,000 mg/日] であった。

投与開始時及び投与開始 12 ヶ月後の尿中アルブミン/クレアチニン比は、グループ 1 では 190.0 mg/mmol から 5.1 mg/mmol、グループ 2 では 36.7 mg/mmol から 28.1 mg/mmol であった。投与開始時及び投与開始 12 ヶ月後の血清クレアチニン値は、グループ 1 では 100  $\mu$ mol/L から 53  $\mu$ mol/L、グループ 2 では 96  $\mu$ mol/L から 44  $\mu$ mol/L であった。

副作用は 4 例に悪心、下痢、感染症を伴う白血球減少症が認められたが、いずれも投与中止には至らなかった。

#### 5) 小児期重症ループス腎炎の寛解導入療法及び維持療法におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性<sup>28)</sup>

Class III/IV の日本人小児ループス腎炎患者（12 例）を対象として、ステロイドパルス療法後にプレドニゾロンと本剤を投与された。病型について 2003 年 WHO の重症度分類による Class IV が 9 例、Class IV+V が 2 例、Class III が 1 例であった。本剤は 300 mg/m<sup>2</sup> から開始し、1～2 週間で 1 g/m<sup>2</sup> まで増量し 2 年間投与後、漸減中止とされた。プレドニゾロンは 1 mg/kg/日（最大量 60 mg/日）から開始し漸減された。対象患者について、診断時年齢（平均値±標準偏差 [範囲]）は 12.66±1.72 歳 [10～15 歳] であった。血清補体価、尿タンパク/クレアチニン比、血清アルブミン、腎機能（BUN、Cr）、抗 2 本鎖 DNA 抗体、プレドニゾロン投与量の変化を検討した。また、2 年間の投与終了後に生検を行った。導入期ではすべてのパラメータが改善傾向を示した。維持期に 2 年間観察したのは 10 例で、導入期と比較して悪化したパラメータはなく、全例で寛解維持が認められた。投与終了後の生検が行われた 5 例中 4 例で病理組織の改善がみられた。副作用は脱毛が 3 例、帯状疱疹 3 例、発熱で菌血症を疑い入院を要したのが 2 例であった。消化器症状、白血球減少はなかった。

## （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。

### Treatment for lupus nephritis (The Cochrane Database of Systematic Reviews)<sup>29)</sup>

成人及び小児の Class III、IV、V+III 及び V+IV のループス腎炎患者を対象とした無作為化比較試験を対象として各種免疫抑制療法に関してメタアナリシスが行われた。2,846 例を含む 50 の無作為化比較試験のうち、45 試験（2,559 例）は導入療法、6 試験（514 例）は維持療法を検討していた。

導入療法では、シクロホスファミド群と本剤群で、腎機能の安定化（ベースラインからの

血清クレアチニン値の悪化 20 %未満) は、5 試験 523 例で評価され、リスク比 [95 %CI] は 1.05 [0.94~1.18]、タンパク尿の完全寛解 (24 時間あたりの尿タンパク 0.5 g 未満) は、6 試験 686 例で評価され、リスク比 [95 %CI] は 1.16 [0.85~1.58] と同程度であった。維持療法では、腎炎の再燃のリスクは、本剤群と比較してアザチオプリンで高かった (3 試験 371 例、リスク比 [95 %CI] :1.83 [1.24~2.71])。

死亡率 (7 試験 710 例、リスク比 [95 %CI] :1.02 [0.52~1.98]) や主な感染症 (6 試験 683 例、リスク比 [95 %CI] :1.11 [0.74~1.68]) に差は認められなかった。本剤群では、卵巣機能不全 (2 試験 498 例、リスク比 [95 %CI] :0.15 [0.03~0.80]) 及び脱毛 (2 試験 522 例、リスク比 [95 %CI] :0.22 [0.06~0.86]) が少ない傾向が認められた。

### (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>

Harrison's Principles of Internal Medicine (18ed) <sup>30)</sup>

重症の SLE に対する治療アルゴリズムが示されており、寛解導入及び維持療法として本剤が推奨されている。導入期の投与量は 2~3 g/日、維持期の投与量は 1.5~2 g/日とされている。

#### <日本における教科書>

全身性エリテマトーデス 臨床マニュアル (第 2 版) <sup>31)</sup>

他の免疫抑制療法に抵抗性を示すループス腎炎やループス腎炎寛解導入後の維持療法において本剤の有効性がみられている。初回 1.5~2 g/日を投与後漸減し、維持療法として 0.5 g~1 g/日が用いられる。

### (4) 学会また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) American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis <sup>3)</sup>

2) KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis

Chapter 12: Lupus nephritis <sup>4)</sup>

3) Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis <sup>17)</sup>

以上のガイドラインについては「(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について」の項参照。

4) Overview of lupus nephritis management guidelines and perspective from Asia <sup>32)</sup>

重度のループス腎炎に対する導入療法時の本剤の用量は1.5～2g/日とする。

5) Dutch guidelines for diagnosis and therapy of proliferative lupus nephritis<sup>33)</sup>

ループス腎炎の導入療法として、副腎皮質ステロイド併用下、本剤を1g/日から開始し、2週目に2g/日、3週目に3g/日まで増量する。維持療法については、ALMS試験（維持療法）等の結果より、本剤はアザチオプリンと比較して維持効果及び再燃の予防において優れる。

<日本におけるガイドライン等>

ループス腎炎に対するミコフェノール酸モフェチル使用に関するステートメント（日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会及び日本小児腎臓病学会）（以下、「国内ステートメント」）<sup>34)</sup>

対象患者：ループス腎炎（寛解導入療法あるいは寛解維持療法）

1. ISN/RPS 分類による Class III、IV および V の患者：ただし腎生検の実施が適切ではないとき、臨床症状や検査所見からそれらと推定される場合は、疾患活動性を十分確認の上、投与を行うこと。
2. 原則としてステロイドに併用する。

推奨用法・用量

成人：

通常、ミコフェノール酸モフェチルとして1回250～1,000mg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3,000mg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150～600mg/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。

主な注意事項

- ・重度の慢性腎不全患者では血中濃度が高くなるおそれがあるので、1回投与量は1,000mgまで（1日2回）とし、患者を十分に観察すること。
- ・妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
- ・授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。

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

開発企業は本邦における本剤のループス腎炎に対する開発状況等を以下のように説明している。

2006年に本剤のループス腎炎に対する国内臨床試験の立案を検討したものの、当時は海外

でALMS試験が進行中であり、海外ガイドラインにもループス腎炎に対する本剤の使用に関する具体的な記載がなく、海外のエビデンスが乏しかった。その状況下で、患者数が限られているループス腎炎について、国内でエビデンスを確立できるだけの試験を実施することは、実施可能性の点から困難と考えたため、国内における開発を断念した。その後、ALMS試験成績等に基づき、ループス腎炎に対する本剤の使用を推奨する海外ガイドラインが発表される等の状況変化を受け、国内外ともに本剤の使用が増加している実態がある。

(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

日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会及び日本小児腎臓病学会により実施されたループス腎炎に対する国内使用実態調査（以下、「国内使用実態調査」）の結果は以下のとおりであった<sup>34)35)</sup>。

<成人>

患者背景

対象；137例（女性116例、男性20例、不明1例）

年齢（平均値±標準偏差）；31.4±12.6歳

組織型分類（ISN/PRs分類）

Class I：1例、Class II：14例、Class III：20例、Class IV：49例、Class V：19例、Class III+V：9例、Class IV+V：15例

用量（g/日）

<表1 成人における本剤の投与量>

導入期の開始時投与量	導入期の最大投与量	維持期用量
0.95±0.40 (0.25-2.0)	1.57 ± 0.56 (0.25-3.0)	1.37 ± 0.60 (0.25-3.0)

平均値±標準偏差（最大-最小）

※投与量の分布 別紙 図1～図3

主な検査値の推移

<表2 成人における本剤開始前後の主な検査値>

	血清総タンパク (g/dL)	血清アルブミン (g/dL)	血清クレアチニン (mg/dL)	C3 (mg/dL)	抗DNA抗体 <sup>a)</sup> (U/mL)	尿タンパク/クレアチニン比 <sup>a)</sup> (g/gCr)
開始時	6.15±1.26	3.20±0.89	0.77±0.50	66.4±29.0	281.7 (40.6)	3.28 (1.88)
最終観察時	6.52±1.02	3.84±0.70	0.80±0.50	80.3±20.6	27.1 (10.6)	1.16 (0.21)

平均値±標準偏差

a) 平均値（中央値）

安全性

有害事象：28.4%（39/137例、61件）

<表3 成人における有害事象（件）>

	内訳
感染症 29	サイトメガロ感染 6、帯状疱疹 6、肺炎 3、蜂窩織炎 3、感冒 5、副鼻腔炎 3、急性腸炎 1、扁桃炎 1、細菌感染症 1
血球減少 15	白血球減少 8、汎血球減少 4、TMA1、血小板減少 1、貧血 1
消化器症状 7	下痢 4、嘔気 2、消化管穿孔 1
悪性腫瘍 2	子宮癌 1、卵巣癌 1
その他 8	脱毛 3、高血糖 2、高尿酸血症 1、子宮筋腫 1、動悸 1

<小児>

患者背景

対象；106例（女83例、男23例）

年齢（平均値±標準偏差）；12.2±2.5歳

<表4 小児における年齢分布>

12歳以上16歳未満	6歳以上12歳未満	6歳未満	中央値 [範囲]
74例 (69.8%)	28例 (26.4%)	4例 (3.8%)	13歳 [3~15歳]

身長（平均値±標準偏差）；143.4±16.0 cm

体重（平均値±標準偏差）；41.0±11.6 kg

体表面積（平均値±標準偏差）；1.27±0.25 m<sup>2</sup>

組織型分類（ISN/PRS分類）

Class I：6例、Class II：20例、Class III：20例、Class IV：50例、Class V：5例、Class III + V：1例、Class IV+V：1例

用量（g/日）

<表5 小児における本剤の投与量>

導入期の開始時投与量	導入期の最大投与量	維持期用量
0.52±0.21 (0.27-1.53)	1.10 ± 0.31 (0.36-2.16)	1.06 ± 0.31 (0.36-2.16)

平均値±標準偏差（最大-最小）

※投与量の分布 別紙 図4～図7

主な検査値の推移

<表6 小児における本剤開始前後の主な検査値>

	血清総タンパク (g/dL)	血清アルブミン (g/dL)	血清クレアチニン (mg/dL)	C3 (mg/dL)	抗DNA抗体 <sup>a)</sup> (U/mL)	尿タンパク/クレアチニン比 <sup>a)</sup> (g/gCr)
開始時	6.66±0.85	3.78±0.74	0.54±0.33	64.6±28.8	176.8 (56.0)	2.88 (0.37)
最終観察時	6.82±0.62	4.32±0.50	0.56±0.18	83.6±19.5	17.7 (9.0)	0.61 (0.08)

平均値±標準偏差

a) 平均値（中央値）

安全性

有害事象：17.9%（19/106例、21件）

<表7 小児における有害事象（件）>

	内訳
感染症 9	帯状疱疹 7、肺炎 1、水痘 1
血球減少 2	白血球減少 2
消化器症状 7	下痢 4、嘔気 1、腹痛 2
その他 3	脱毛 1、低γグロブリン血症 2

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

本要望は成人ループス腎炎についての要望であるが、今般実施された国内使用実態調査の結果、小児ループス腎炎に対しても本剤の使用実態が確認されたことから、要望者より、小児用法・用量の検討についても要望が出された。そのため、小児のループス腎炎についても本要望に含めて検討することとした。

### 成人

海外 ALMS 試験（導入療法）において、主要評価項目である尿タンパク/クレアチニン比の減少及び血清クレアチニンの安定化/改善の割合について、本剤群とシクロホスファミド<sup>※8</sup>群で同程度の有効性が認められた。海外 ALMS 試験（維持療法）では、主要評価項目である治療失敗（死亡、末期腎不全、血清クレアチニン値の2倍以上の上昇、再燃、ループス腎炎に対する救済治療の施行）までの期間について、本剤群はアザチオプリン<sup>※8</sup>群に対し、有意に優れていた。また、ALMS 試験のサブグループ解析の結果では、白人とアジア人で有効性に大きな差異は認められなかった（「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」の項参照）。

Cochrane review のメタアナリシスでは、本剤による導入療法はシクロホスファミドと同程度のタンパク尿の完全寛解及び腎機能の安定化が得られ、本剤による維持療法はアザチオプリンに比べて腎炎の再燃リスクが低かった。

国内においては前向きの比較臨床試験の報告はないものの、「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」の項に示した国内公表文献においてもシクロホスファミドと同程度の有効性が認められている等、日本人においても本剤の投与によりタンパク尿の改善等が認められた。また、国内使用実態調査（成人137例）の結果においても、尿タンパク/クレアチニン比の減少が認められた（表2）。

なお、欧米のガイドラインでは、ALMS 試験の成績等に基づき、ループス腎炎の導入療法及び維持療法に対して本剤が推奨されている（「3. 欧米等6カ国の承認状況等について（2）欧米等6カ国での標準的使用状況について」の項参照）。

<sup>※8</sup> 本邦において、シクロホスファミド（静注製剤）及びアザチオプリンは、「治療抵抗性の下記リウマチ性疾患全身性エリテマトーデス（SLE）」（抜粋）の効能・効果について承認されている。また、海外では、シクロホスファミド（静注製剤）は重症のループス腎炎を適応として、アザチオプリンは全身性エリテマトーデスを適応として英国で承認されている。

### 小児

国内外ともに前向きの比較臨床試験の公表文献はないものの、「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」の項に示した国内外の小児に関する公表文献では、いずれも本剤の投与によりタンパク尿や血清アルブミン値の改善等が認められた。また、本剤による寛解導入後の寛解維持効果も認められている。

国内使用実態調査では、小児106例における本剤の使用が確認され、尿タンパク/クレアチニン比の減少が認められた（表6）。

なお、海外ガイドライン（KDIGO 及び EULAR/ERA-EDTA）では、エビデンスには限りがあるものの、既存の小児に関する公表文献や、成人におけるエビデンスに基づき、成人と同様の治療法を推奨するとされている。

検討会議は、以上の国内外の公表文献、並びに国内使用実態調査の結果より、日本人成人のループス腎炎に対する本剤の有効性は期待できると考える。また小児のループス腎炎については、国内外の小児に関する公表文献、国内使用実態調査の結果等を勘案し、日本人小児ループス腎炎患者においても一定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

### 成人

海外 ALMS 試験（導入試験）における有害事象は本剤群とシクロホスファミド群の間で大きな差は認められず、主な有害事象である感染症及び消化器障害の発現割合、並びに重篤な有害事象の発現割合についても両群間に大きな差は認められなかった。海外 ALMS 試験（維持試験）における有害事象は、本剤群及びアザチオプリン群の間で大きな差は認められず、重篤な有害事象の発現割合及び有害事象により中止した患者の割合は、アザチオプリン群に比べ本剤群で低い傾向が認められた。主な有害事象である感染症の発現割合についても両群間で大きな差は認められなかった。

また、Cochrane Collaboration によるメタアナリシスでは、主要な感染症（帯状疱疹以外の全ての感染症）、帯状疱疹、卵巣機能不全（無月経）、骨毒性（阻血性骨壊死、骨折）、膀胱毒性（出血性膀胱炎）、悪性腫瘍、脱毛、白血球減少症、及び下痢、嘔吐、悪心を含む消化器症状の 9 項目について解析された。その結果、導入療法では、卵巣機能不全、脱毛、白血球減少症のリスクはシクロホスファミド群に比べて本剤群で低く、下痢のリスクは本剤群の方が高かった。維持療法では、本剤群はアザチオプリン群に比べて白血球減少症のリスクが低く、その他の項目では、両群で大きな差は認められなかった。

国内使用実態調査（成人）では死亡例はなく、認められた主な有害事象は、感染症、血球減少及び消化器症状であり、海外臨床試験で認められた事象と同様であった。

なお、日本人における本剤の長期投与時の参考データとして、既承認の腎移植における長期投与に関する製造販売後調査の結果では、投与 4 年目までの副作用発現率が経時的に上昇する傾向は認められなかった。

その他、ACR ガイドライン、EULAR/ERA-EDTA ガイドライン、KDIGO ガイドライン、国内ステートメントでは、本剤は「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと」とされている。さらに国内ステートメントには、「授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせる」旨も記載されている。

## 小児

国内使用実態調査（小児）において、死亡例はなく、認められた主な有害事象は、感染症、血球減少及び消化器症状であり、海外 ALMS 試験等で認められた事象と同様であり、国内使用実態調査の成人と小児における有害事象プロファイルに特段の差異は認められなかった。

なお、参考として、腎移植における長期投与に関する製造販売後調査の副作用発現率は、成人（15歳以上65歳未満）で67.1%（253/377例）、小児（15歳未満）で57.5%（23/40例）であった。同製造販売後調査における75歳以上も含む成人及び小児の重篤な副作用の発現率は32.9%（140/426例）であり、そのうち、小児40例における重篤な副作用の発現率は35.0%（14/40例）と大きな違いは認められなかった。また、本剤の既承認の「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」の効能・効果に関する製造販売後調査の結果では、小児特有の安全性の懸念は認められなかった。

検討会議は以下のように考える。

本邦の本剤の現行の添付文書では、国内外の公表文献及び国内使用実態調査で認められた、感染症、血球減少、下痢等の副作用について、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項において注意喚起されている。また、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦に対する投与についても、「禁忌」、「原則禁忌」、「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において注意喚起されている。したがって、本剤をループス腎炎に対して使用する場合にも、現行の添付文書の注意喚起に準じ、ループス腎炎における免疫抑制療法に精通している医師等のもとで使用されるのであれば、安全上新たな問題が生じる可能性は低いと考える。

なお、小児ループス腎炎患者における安全性について、小児ループス腎炎についての国内外の公表文献及び国内使用実態調査で認められた有害事象は、本剤の現行添付文書において注意喚起されている事象であった。また、本邦における腎移植における長期投与に関する製造販売後調査では、成人に比べ小児で副作用発現率が上昇する傾向は認められなかった。したがって、安全上小児特有の新たな問題が生じる可能性は低いと考える。ただし、対象患者は異なるものの、生後3ヵ月～18歳までの小児腎移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（MYCS2675試験）では、6歳以上の患者に比べ、6歳未満の患者で下痢、白血球減少症、貧血及び敗血症が多く認められる傾向が認められたことから（第7回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 資料5-3「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 腎移植における拒絶反応の抑制の小児適応の追加」）、小児ループス腎炎に対する本剤の投与に際しては、現行の添付文書の注意喚起に従い、十分注意して投与する必要があると考える。

### （3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

#### 成人のループス腎炎について

欧米等6ヵ国において、本剤のループス腎炎に対する適応は承認されていないものの、

ALMS 試験等を主な根拠として、欧米のガイドラインではループス腎炎の導入及び維持療法の治療薬として本剤が推奨されている。

本邦では、国内使用実態調査より、ループス腎炎患者に本剤が投与されている実態が認められ、国内使用実態調査の結果から、有効性が期待できると考えられる。また、「国内ステートメント」では、ループス腎炎（寛解導入及び寛解維持）の治療薬として本剤が推奨されている。

安全性について、国内外の文献報告、国内使用実態調査で認められた有害事象は、本剤の既承認の効能・効果で既に知られているものであり、ループス腎炎において特異的な副作用は認められていない。

以上を踏まえ、検討会議は、成人ループス腎炎患者に対する効能・効果を追加する本要望内容について、公知申請とすることが妥当と考える。

なお、現在治療薬として使用されているシクロホスファミドには性腺障害の問題があり、ループス腎炎は生殖可能な年齢の患者が多いことから、他の治療選択肢が必要とされている。

#### 小児のループス腎炎について

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の第Ⅱ回要望として、日本小児腎臓病学会より、本剤の小児ループス腎炎に対する要望が提出された（要望番号；Ⅱ-232）。しかし、医療上の必要性の評価に関する検討の結果、「欧米等において標準的療法に位置づけられているとまでは判断できない」等として医療上の必要性の基準に該当しないと判断された。一方、本要望（要望番号；Ⅱ-231）に対する『「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価』では、備考として、「製造販売企業は、今後の開発において、特に、投与対象患者の年齢については、ループス腎炎の好発年齢や海外臨床試験における組入れ基準等を踏まえて検討すべき」旨の言及がなされた（以上、第12回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 資料3-1）。

SLEは小児患者にも発症することが知られている。小児のSLEは、成人と比較してループス腎炎の合併率が高く、SLEと診断された患者の約50-80%にループス腎炎が認められたとの報告がある（Acta Paediatrica Japonica 39, 250-256, 1997、Arthritis Rheumatism 58, 556-562, 2008）。本邦では、平成25年度の特定疾患（難病）医療受給者証所持者数の調査結果によると、SLE患者は0～9歳が31人、10～19歳が1,195人であった（厚生労働省平成25年度衛生行政報告例）。また、国内使用実態調査で収集された小児106例の投与開始時年齢は、6歳以上12歳未満の患者が26.4%（28例）、6歳未満の患者が3.8%（4例）であり、最低年齢は3歳であった。本邦でループス腎炎を効能・効果として承認されている医薬品としては、タクロリムス及びミゾリピンがあるが、いずれも小児用法・用量は承認されていないことから、小児ループス腎炎の治療薬としては、ステロイド及びシクロホスファミド等が用いられている<sup>※9</sup>。しかし、小児においてはステロイドによる成長障害やシクロホスファミドによる性腺障害等が特に問題であることから、他の治療選択肢が必要とされている。

検討会議は、上記の状況、並びに国内外の文献報告及び国内使用実態調査の結果等におけ

る有効性及び安全性（「（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」及び「（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）、また、「国内ステートメント」において小児のループス腎炎治療薬として本剤は推奨されていることも勘案し、ループス腎炎における小児用法・用量の追加についても公知申請とすることに大きな問題はないと考える。

なお、「効能・効果」及び「用法・用量」については、「８．効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について」の項で議論する。

※<sup>9</sup> 本邦において、シクロホスファミド（静注製剤）及びアザチオプリンは、「治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス（SLE）」（抜粋）の効能・効果について、小児用法・用量が承認されている。

## 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、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。

【効能・効果（案）】（下線部追記、今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

ループス腎炎

#### 【設定理由】

検討会議は、国内外の文献報告より、本剤はループス腎炎の導入療法及び維持療法いずれにおいても有効性が期待でき、海外ガイドライン及び国内ステートメントでは、導入療法及び維持療法いずれに対する治療薬としても推奨されていることから、効能・効果は「ループス腎炎」とすることが適切と考える。

また、投与対象について、海外ガイドラインでは、本剤は ISN/RPS 分類による Class III、IV および V の患者に対して推奨されている。一方、国内使用実態調査では、Class III、IV 及び V の患者に加え、Class I 及び II の患者にも投与されており、臨床症状や検査所見等に基づき本剤の投与の要否が判断されている実態があると考えられた。国内ステートメントでは、国内使用実態調査の結果に基づき、「ISN/RPS 分類による Class III、IV および V の患者：ただし腎生検の実施が適切ではないとき、臨床症状や検査所見からそれらと推定される場合は、疾患活動性を十分確認の上、投与を行うこと。」とされている。

検討会議は、本剤の投与は、最新の診療ガイドライン等を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与されるべきと考えることから、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項では、「ループス腎炎に対しては、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投与する」等と記載することが適切と考える。

### （２）用法・用量について

ループス腎炎に対する用法・用量は、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。

**【用法・用量（案）】**（下線部追記、今回の要望に関連する部分のみ抜粋）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/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。

**【設定理由】**成人

国内使用実態調査では、本剤の開始用量、最大用量及び維持用量は概ね 500～2,000 mg/日の範囲にあったこと（別紙 図 1～図 3）、用法については、通常、既承認の「腎移植における拒絶反応の抑制」等に対する用法と同様に1日2回に分けて食後投与しているものと考えられることから、通常用法・用量は、「1回 250～1,000 mg を1日2回12時間毎に食後経口投与する」とすることが適切と考えた。また、一部の症例で 2,000 mg/日超（最大量 3,000 mg/日）が投与されており（別紙 図 2 及び図 3）、患者の状態等によっては 2,000 mg/日を超える用量が必要な場合もあると考えられた。本邦において本剤は、「腎移植における拒絶反応の抑制」等に対する用法・用量として 3,000 mg/日まで承認されており、現時点において特段安全性の問題も認められていないことから、「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」とすることが適切と考えた。

小児

国内使用実態調査では、本剤の開始用量、最大用量及び維持用量は概ね 300～1,200 mg/m<sup>2</sup>/日の範囲にあり（別紙 図 5～図 7）、年齢と用量の相関は特に認められなかった（別紙 図 4）ことから、通常用法・用量は、上記のようにすることが適切と考えた。なお、用法については、通常、既承認の「腎移植における拒絶反応の抑制」等に対する用法と同様に1日2回に分けて経口投与しているものと考えられた。以上より、通常用法・用量は「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。」とすることが適切と考えた。また、一部の症例で 1,200 mg/日超（最大量 2,200 mg/日）が投与されており、患者の状態等によっては 1,200 mg/日を超える用量が必要な場合もあると考えられた。本邦において、本剤は「腎移植における拒絶反応の抑制」に対する小児用法・用量として、「通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 300～600 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。」が承認されており、現時点では、当該小児用法・用量について、安全性の問題は特段認められていないことから、「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」とすることが適切と考えた。

上記の成人及び小児の用法・用量は、国内ステートメントにおいて推奨されている用法・

用量と同一であり、既承認の「腎移植における拒絶反応の抑制」等に対する用法・用量の上限を超えない。

また、ACR ガイドライン及び EULAR/ERA-EDTA ガイドラインでは、本剤の投与開始時はステロイドと併用し、その後、ステロイドは漸減することが推奨されており、国内ステートメントでも「原則としてステロイドに併用する」と記載されている。したがって、検討会議は、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞には、「ループス腎炎に対して本剤を投与する場合、投与開始時は、原則として副腎皮質ステロイドと併用する」等と記載することが適切と考える。

なお、成人及び小児いずれにおいても、現行添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載されている重度の慢性腎不全患者に対する記載は、ループス腎炎においても適用することが適切と考える。

## 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

国内外の文献報告及び国内使用実態調査の結果より、更なる臨床使用実態調査等は必要ないと判断した。

(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

ループス腎炎は妊娠可能な年齢の女性に好発する疾患であるため、本剤の使用にあたっては、催奇形性に関して、添付文書で注意喚起されている内容の周知徹底を企業及び関連学会に求める必要があると考える。

## 10. 備考

2013年8月22日付けで本剤の懸濁用散剤の製造販売承認申請が行われ、2015年5月現在、独立行政法人医薬品医療機器総合機構により承認審査中である。

## 11. 参考文献一覧

1) Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol.

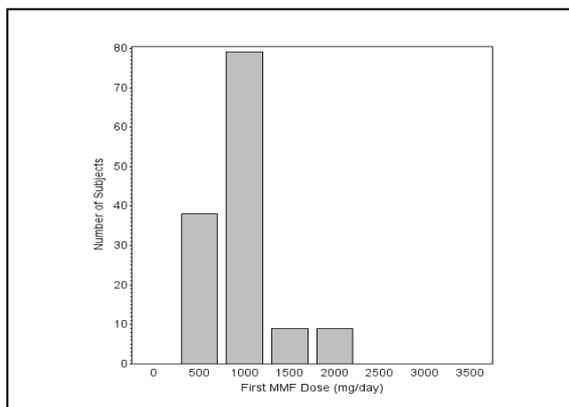
- 2009 May;20(5):1103-12.
- 2) Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011 Nov 17;365(20):1886-95.
  - 3) Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Jun;64(6):797-808.
  - 4) Kidney disease: Improving global outcomes. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis, Chapter 12: Lupus nephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:S221-S32.
  - 5) 米国の添付文書 (CellCept®), 2013年9月
  - 6) 欧州の添付文書 (CellCept 250 mg capsules), 2015年3月
  - 7) 加国の添付文書 (PrCellCept®), 2015年3月
  - 8) 豪州の添付文書 (CellCept®), 2015年2月
  - 9) Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Apr;16(4):1076-84.
  - 10) Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2005 Nov 24;353(21):2219-28.
  - 11) Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton).* 2005 Oct;10(5):504-10.
  - 12) Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2011 Jan;38(1):69-78.
  - 13) Weng MY, Weng CT, Liu MF. The efficacy of low-dose mycophenolate mofetil for treatment of lupus nephritis in Taiwanese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2010 Jul;29(7):771-5.
  - 14) Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis.* 2010 Dec;69(12):2083-9.
  - 15) Tang Z, Yang G, Yu C, Yu Y, Wang J, Hu W, et al. Effects of mycophenolate mofetil for patients with crescentic lupus nephritis. *Nephrology (Carlton).* 2008 Dec;13(8):702-7.
  - 16) Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2004 Mar 4;350(10):971-80.
  - 17) Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant

- Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1771-82.
- 18) Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Oct 19;343(16):1156-62.
  - 19) Radhakishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos, II, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int*. 2010 Jan;77(2):152-60.
  - 20) Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):128-40.
  - 21) Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ, Abbs IC, D'Cruz DP, Khamashta MA, et al. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Aug;41(8):876-82.
  - 22) Onishi A, Sugiyama D, Tsuji G, Nakazawa T, Kogata Y, Tsuda K, et al. Mycophenolate mofetil versus intravenous cyclophosphamide for induction treatment of proliferative lupus nephritis in a Japanese population: a retrospective study. *Mod Rheumatol*. 2012 Mar 25. DOI 10.1007/s10165-012-0634-9.
  - 23) 鈴木大介, 小川法良, 澤田仁, 木本理, 下山久美子, 林秀晴. ミコフェノール酸モフェチルの全身性エリテマトーデスにおける有用性の検討. *日本臨床免疫学会会誌* 2009;32(4):263-8.
  - 24) Sundel R, Solomons N, Lisk L; Aspreva Lupus Management Study (ALMS) Group. Efficacy of mycophenolate mofetil in adolescent patients with lupus nephritis: evidence from a two-phase, prospective randomized trial. *Lupus*. 2012 Nov;21(13):1433-43.
  - 25) Falcini F, Capannini S, Martini G, La Torre F, Vitale A, Mangiantini F, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of juvenile onset SLE: a multicenter study. *Lupus*. 2009 Feb;18(2):139-43.
  - 26) Buratti S, Szer IS, Spencer CH, Bartosh S, Reiff A. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001 Sep;28(9):2103-8.
  - 27) Kazyra I, Pilkington C, Marks SD, Tullus K. Mycophenolate mofetil treatment in children and adolescents with lupus. *Arch Dis Child*. 2010 Dec;95(12):1059-61.
  - 28) 喜瀬智郎, 吉村仁志. 小児期重症ループス腎炎の寛解導入療法および維持療法におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性. *日本腎臓学会誌* 2012;54(2):86-93.
  - 29) Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, et al. C. Treatment for lupus nephritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012 Dec 12;12:CD002922.
  - 30) Harrison's Principles of Internal Medicine (18ed), The McGraw-Hill Companies.

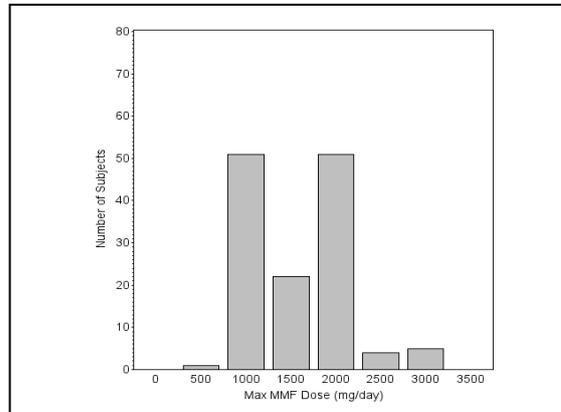
- 31) 全身性エリテマトーデス 臨床マニュアル (第2版) , 日本医事新報社.
- 32) Mok CC, Yap DY, Navarra SV, Liu ZH, Zhao MH, Lu L, et al. Overview of lupus nephritis management guidelines and perspective from Asia. *Nephrology (Carlton)*. 2014 Jan;19(1):11-20.
- 33) van Tellingen A, Voskuyl AE, Vervloet MG, Bijl M, de Sevaux RG, Berger SP, et al. Dutch guidelines for diagnosis and therapy of proliferative lupus nephritis. *Neth J Med*. 2012 May; 70 (4) : 199-207.
- 34) 日本リウマチ学会, 日本腎臓学会, 日本小児リウマチ学会, 日本小児腎臓学会, 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)・自己免疫疾患に関する調査研究班. ループス腎炎に対するミコフェノール酸モフェチル使用に関するステートメント, 第1版. 2015年2月21日. (<http://www.ryumachi-jp.com/index.html> accessed May 13, 2015)
- 35) Yasuda S, Atsumi T, Shimamura S, Ono K, Hiromura K, Sada K, Mori M, Takei S, Kawaguchi Y, Tamura N, Takasaki Y. Surveillance for the use of mycophenolate mofetil for adult patients with lupus nephritis in Japan. *Mod Rheumatol*. 2015 Apr 30: 1-4. [Epub ahead of print]

別紙

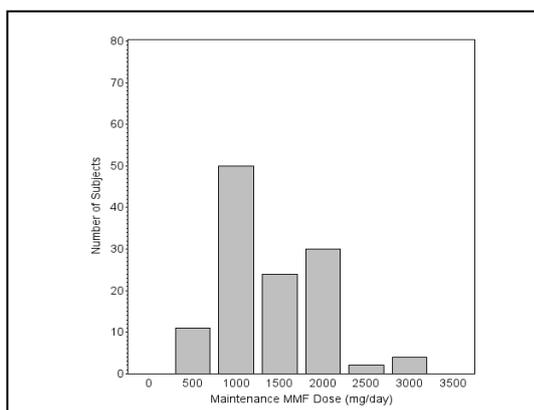
引用元 : 日本リウマチ学会, 日本腎臓学会, 日本小児リウマチ学会, 日本小児腎臓学会, 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)・自己免疫疾患に関する調査研究班. ループス腎炎に対するミコフェノール酸モフェチル使用に関するステートメント, 第 1 版. 2015 年 2 月 21 日. (<http://www.ryumachi-jp.com/index.html> accessed May 13, 2015)



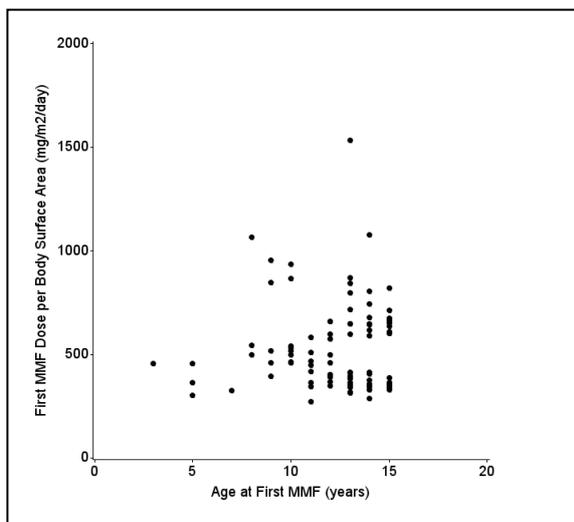
<図 1 開始用量の分布 (成人)>



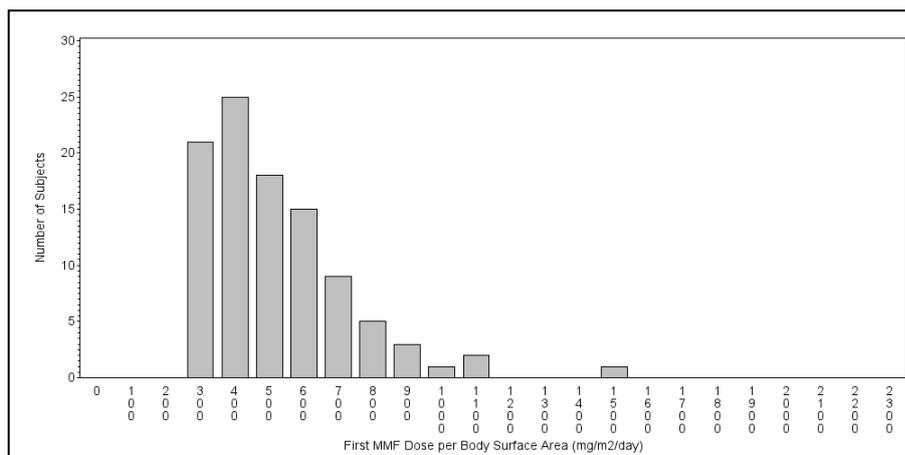
<図 2 最大用量の分布 (成人)>



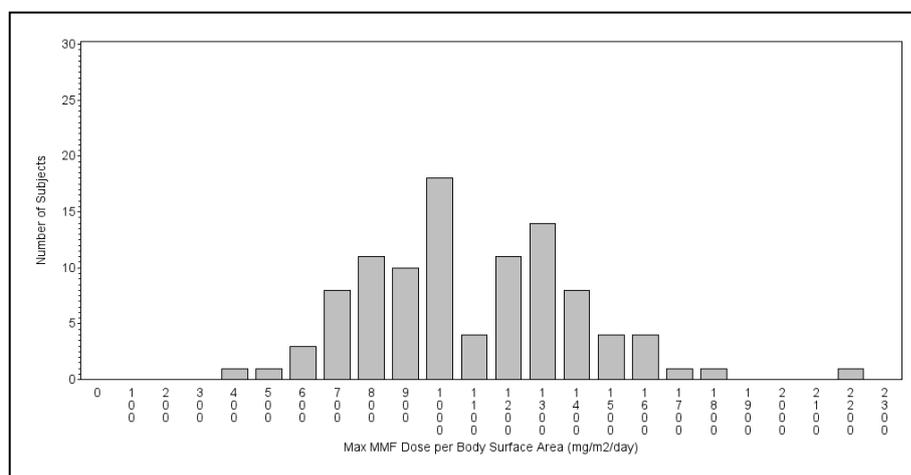
<図 3 維持用量の分布 (成人)>



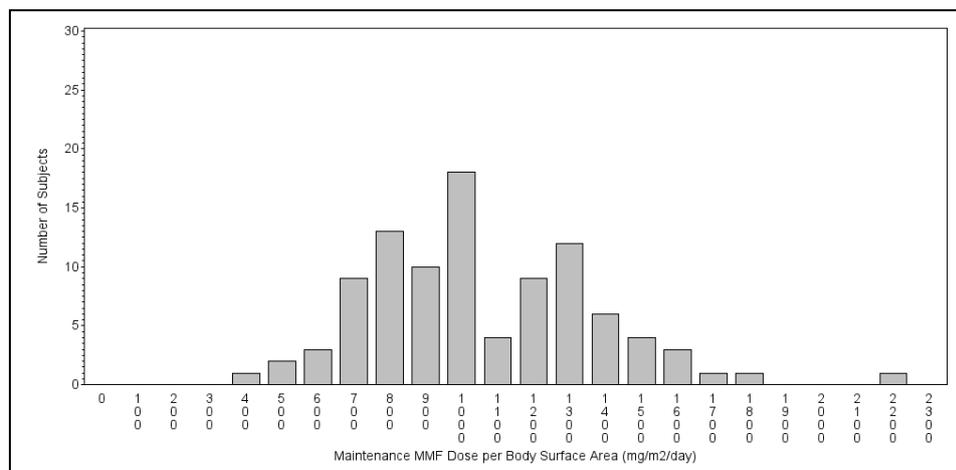
<図 4 開始用量と投与開始時年齢の散布図 (小児)>



<図5 開始用量の分布（小児）>



<図6 最大用量の分布（小児）>



<図7 維持用量の分布（小児）>