

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	中外製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-40
	成分名 (一般名)	ミコフェノール酸 モフェチル
	販売名	セルセプトカプセル 250 セルセプト懸濁用散 31.8%
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	強皮症にともなう間質性肺疾患の増悪抑制，改善
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	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。
	備考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）	約 9,000 人 <推定方法> 難病情報センターの「全身性強皮症」の一般利用者向けホームページでは，“強皮症には全身性強皮症と限局性強皮症があり，両者はまったく異なる疾患”であり，“限局性強皮症は皮膚の	

	<p>みの病気で、内臓を侵さない病気”と記載されている。したがって、要望内容にある効能・効果「強皮症にともなう間質性肺疾患の増悪抑制，改善」は、「全身性強皮症」を対象としたものと解釈される。</p> <p>全身性強皮症の患者数は，同医療従事者向けホームページによると，約2万人程度と記載されているが，厚生労働省が公表している平成26年度までの特定疾患医療費受給者証所持者数が「強皮症，皮膚筋炎及び多発性筋炎」で集計されており，正確な患者数把握が困難であったと思われる。しかしながら，平成27年度からは「全身性強皮症」として単独集計がなされており，その受給者証所持者数は30,786人と公表されている。</p> <p>次に，全身性強皮症にともなう間質性肺疾患の患者数は，ジャムネット株式会社の健保データにより，2014～2016年の間質性肺疾患の併発率が36%と算出されたことから，11,000人と推計される。</p> <p>また，本剤の投与対象は，経過観察や他の疾患治療が優先されている患者ではなく，全身性強皮症や間質性肺疾患等への積極的治療が必要な患者であり，かつ全身性強皮症としての罹病期間が短い患者と思われる。積極的治療のために処方され得る薬剤（ATC 1コード；C心血管系，H全身ホルモン剤（性ホルモン剤を除く），L抗腫瘍剤および免疫調節剤，M筋骨格系，R呼吸器系のいずれか）の全身性強皮症にともなう間質性肺疾患への処方比率（薬物治療率）は，同社のデータにより89%，そのうち治験の対象患者となり得る罹病期間が7年未満の比率は94%と算出された。よって本剤の治療対象患者は9,100人と推計される。</p>
現在の国内の開発状況	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中  <input type="checkbox"/> 治験実施中                      <input type="checkbox"/> 承認審査中                      )</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない  <input type="checkbox"/> 承認済み                      <input type="checkbox"/> 国内開発中止                      <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし                      )</p> <p>(特記事項等)</p>
企業としての開発	<p><input type="checkbox"/> あり                      <input checked="" type="checkbox"/> なし</p> <p>(<u>開発が困難とする場合、その特段の理由</u>)</p> <p>「4. 実施すべき試験の種類とその方法案」に示したとおり，治験の対象となり得</p>

<p>の意思</p>	<p>る本適応の患者数は非常に限られることが想定されることから、国内にて比較試験の実施は困難である。また、「医療上の必要性に係る基準」への該当性の「2. 医療上の有用性」の基準のア、イ、ウには該当せず、現時点においては、本剤の本適応に対する十分なエビデンスが得られているとは言い難い。ただし、今後、国内外における使用実績が蓄積されることにより、公知申請の妥当性を検討できる可能性はあると考えられる。なお、本剤は海外からの導入品であり、ライセンス元の Roche 社は本適応に対する開発を行っていない。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性（該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <p>全身性強皮症（systemic sclerosis: SSc）における間質性肺疾患（interstitial lung disease: ILD）は、高解像度 CT では 50%～60%の頻度で検出される。SSc に伴う ILD（SSc-ILD）の経過は多様で、初診時から全く進行しない例から、数年の経過を経て呼吸不全に陥る例まで幅広い。SSc-ILD の病態は線維化、構造改変が主体であり、進行すると機能回復は不可能である。したがって、機能障害が進行する前に予後不良の進行例を見極め、治療介入することが重要であるものの、酸素療法や肺移植を必要とする末期肺病変へと進展する予後不良な進行例は SSc-ILD 症例の 13%～15%程度である。</p> <p>以上から、「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <p>・シクロホスファミド（CYC）は「強皮症」の適応を取得しており、日本皮膚科学会のガイドライン<sup>1)</sup>及び強皮症研究会議のガイドライン<sup>2)</sup>において、進行が予測される SSc-ILD に対して CYC の使用が推奨されている（推奨度：1A, 1：強く推奨する, A：効果の推定値に強く確信がある）。したがって、「ア 既存の療法が国内にない」には該当しないと考えられる。</p> <p>・SSc-ILD に対するミコフェノール酸モフェチル（MMF）の効果については、2016 年に SSc-ILD 患者 142 例を対象に MMF の 24 カ月間経口投与の有効性と安全性を</p>

	<p>CYCの12カ月間経口投与及びそれに続くプラセボの12カ月間経口投与を対照として比較した Scleroderma Lung Study II (SLS II 試験)の結果<sup>3)</sup>が公表された。主要評価項目は、努力肺活量 (forced vital capacity: FVC) の正常予測値に対する百分率 (%FVC) の投与24カ月後までの変化であり、両群間で有意差は認められなかったが、いずれの群においても %FVC は投与後に有意に改善し、両群で類似した効果がみられた。一方、安全性に関しては、MMF 群では CYC 群と比べ白血球減少症や血小板減少症の発現が有意に少なく、治療の中止・脱落までの期間も有意に長く、MMF の忍容性及び毒性のプロファイルは CYC よりも良好であった。しかしながら、両群の投与期間 (CYC 12 カ月, MMF 24 カ月) が異なることや対照群としてプラセボ群を設定していないことへの批判的な意見<sup>4)</sup>や試験目的が優越性の検証であり非劣性についての推論はできないとの意見<sup>5)</sup>を踏まえると、現時点では、MMF が既存治療 (CYC) と比べて明らかに優れているとのコンセンサスが得られているとは言えない。したがって、現時点では「イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」には必ずしも該当しないと考えられる。</p> <p>・2017年の欧州リウマチ学会 (EULAR) の Recommendation<sup>6)</sup>は、CYC を SSc-ILD の治療薬として推奨しており (推奨度: 1B/A, Level of evidence/Strength of recommendation), MMF は期待されているものの SLS II 試験の最終結果が明らかでなかったことから MMF の位置づけについて結論を出していない。また、英国の BSR 及び BHPR ガイドライン (2016年)<sup>7)</sup>は、SSc 患者での肺線維症に対する治療の項で CYC の点滴静注を推奨しており (推奨度: IA/B), MMF もまた代替治療あるいは CYC の終了後の治療として使用し得る (推奨度: II B) としている。一方、米国においても SSc-ILD の適応は承認されておらず、また、コンペンディア (DRUGDEX) にも記載が無く保険償還もなされていない。このように現時点で、MMF は欧米において標準的治療に位置づけられていない。国内も同様であり、前述の本邦のガイドラインでは、SSc-ILD に対する治療として MMF を CYC の代替療法として使用することが提案されている (推奨度: 2C, 2: 提案する, C: 効果の推定値に対する確信は限定的である)。以上のように、現時点で MMF は標準的治療として位置づけられてはいないことから、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当するとは言えないと考えられる。</p> <p>以上より、「エ 上記の基準に該当しない」とした。</p>
備考	

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

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
仏国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考	承認なし	
加国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考	承認なし	
豪州	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考	承認なし	
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p>		
		<p>欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・	

	用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
英国	ガイドライン名	BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis <sup>7)</sup>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	全身性強皮症における肺線維症 (lung fibrosis in SSc)
	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	・Rheumatology (Oxford). 2007 Mar; 46(3): 442-5. <sup>8)</sup> ・J Rheumatol. 2012 Jun; 39(6): 1241-7. <sup>9)</sup>
	備考	
	独国	ガイドライン名
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
ガイドラインの根拠論文		
備考		
仏国		ガイドライン名
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
	加国	ガイドライン名

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

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

国内外の公表文献を、①無作為化比較試験や薬物動態試験等の公表文献、②ガイドラインに記載されている内容の根拠文献、③国内での公表文献についてそれぞれ以下の方法で検索した（検索実施日：2017年8月1日）。

##### ①無作為化比較試験や薬物動態試験等の公表文献

検索エンジンとして PubMed を使用し、検索式は以下とした。

検索式：(Mycophenolate mofetil or CellCept or MMF) and (sclerosis or scleroderma)

検索結果：255 件

検索により捕捉された 255 報の内、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）の患者に対して MMF を投与した結果を報告した文献を以下に示す。無作為比較試験は米国で実施された MMF と CYC を比較した多施設共同無作為化二重盲検比較試験（SLS II 試験）の 1 報<sup>3)</sup>が捕捉された。同試験（SLS II 試験）に関連した報告として、SLS II 試験での咳及び咳に関する QoL を報告した 1 報<sup>10)</sup>、及び米国で実施された CYC とプラセボを比較した無作為化二重盲検比較試験（SLS I 試験）<sup>11)</sup>でのプラセボ群と SLS II 試験の MMF 群のデータを用いて MMF とプラセボを間接的に比較した 1 報<sup>12)</sup>が捕捉された。対照群を設定した後向き比較研究として、MMF と CYC を比較した 2 報<sup>13),14)</sup>、MMF とアザチオプリン（AZA）を比較した 1 報<sup>15)</sup>、MMF とその他の免疫抑制剤を比較した 1 報<sup>8)</sup>が捕捉された。その他、過去の診療データを検索したリアルワールドデータにより MMF の効果と忍容性を評価した 1 報<sup>16)</sup>が捕捉された。対照群を設定しない報告としては、前向き研究が 4 報<sup>9),17),18),19)</sup>（内 1 報<sup>19)</sup>はミコフェノール酸ナトリウム）、後向き研究（症例報告を含む）が 5 報<sup>20),21),22),23),24)</sup>捕捉された。これらの文献の内、3 報<sup>3),13),14)</sup>は一般社団法人日本呼吸器学会作成の要望書（以下、要望書）に含まれていた報告である。SSc-ILD の患者を対象とした MMF の薬物動態試験は捕捉されなかった。

以上の比較対照を設けた試験の報告の 7 報<sup>3),8),10),12),13),14),15)</sup>とリアルワールドデータ<sup>16)</sup>を利用した 1 報の合計 8 報を重要な文献と位置づけた。

## ②ガイドラインに記載されている内容の根拠文献

日本皮膚科学会<sup>1)</sup>及び強皮症研究会議<sup>2)</sup>のガイドライン（各 2016, 2017 年に公表）に記載されている SSc-ILD の患者への MMF の使用に関連する内容は同一であった。これらのガイドラインには CYC と MMF を比較した無作為化二重盲検比較試験（SLS II 試験）の 2016 年に報告された試験結果は含まれておらず、「MMF は安全性プロフィールで CYC より優れているものの、効果面で CYC と同等で代替になり得るかに関するエビデンスは現状ない。現在、北米で CYC 経口と MMF の多施設二重盲検比較試験が進行中であることから、その結果が待たれる。」と記載されている。ガイドラインに記載された根拠文献は、3.（1）①に示した対照群を設定していない 6 報告（前向き研究が 2 報<sup>17),19)</sup>、後向き研究が 4 報<sup>20),21),23),24)</sup>）、後向き比較研究として CYC と MMF を比較した 1 報<sup>14)</sup>、3（2）に示したメタアナリシスの 1 報<sup>25)</sup>が含まれていた。この内、CYC と MMF を比較した 1 報は既に、3.（1）①で重要な文献として挙げていることから、3.（1）②で新たに重要な文献として挙げるものはなかった。

BSR 及び BHPR のガイドライン（2016 年）に記載された根拠文献は、後向き比較研究として MMF とその他の免疫抑制剤を比較した 1 報<sup>8)</sup>及び対照群を設定しない前向き研究が 1 報<sup>9)</sup>であった。前者は 3.（1）①で重要な文献として挙げていることから、3.（1）②で新たに重要な文献として挙げるものはなかった。



③国内での臨床試験

検索エンジンとして医中誌 Web（医学中央雑誌刊行会のデータベース）を使用し、検索条件は以下とした。

検索式：(ミコフェノール酸 + セルセプト + MMF) \* (硬化症 + 強皮症)

論文種類：原著論文，総説，会議録

検索結果：78件

その結果，国内での公表文献が 78 報捕捉された。これらの報告では，SSc-ILD に対する MMF の良好な成績が症例報告として 2 報<sup>26),27)</sup> 捕捉され，これらを重要な国内公表文献と考えた。

以上，本項では①及び③に示した合計 10 報を重要な文献と考えた。下表に 10 報の一覧を示す。各試験の用量は，対照群を設定しない報告<sup>9),17),18),19),20),21),22),23),24)</sup> も含めて 3. (6) に示した。

文献の一覧

記載 番号	文献 番号	報告年	地域	試験デザイン	例数	被験薬/対照薬 (各群例数)
1.	3)	2016	米国	無作為化二重盲検比較試験 (SLS II 試験)	142 (割付例数)	MMF (69) vs CYC (73)
2.	10)	2017	文献 3) の咳及び咳に関する QoL の結果			
3.	12)	2017	米国で実施された CYC とプラセボを比較した無作為化二重盲検比較試験 (SLS I 試験) と文献 3) (SLS II 試験) のデータを用いて CYC とプラセボを間接的に比較した結果			
4.	13)	2016	インド	後向き比較研究	57	MMF (34) vs CYC (23)
5.	14)	2013	ギリシヤ	後向き比較研究	20	MMF (10*) vs CYC (10) *内 7 例はミコフェノール酸ナトリウム
6.	15)	2016	オーストラリア	後向き比較研究	71	MMF (22) vs AZA (49)
7.	8)	2007	英国	後向き比較研究	172	MMF (109) vs その他免疫抑制剤 (63)
8.	16)	2017	米国	リアルワールドデータ (後向き研究)	46	対照群なし

9.	26)	2015	日本	症例報告	4	対照群なし
10.	27)	2015	日本	症例報告	1	対照群なし

以下に上表に示した文献のアブストラクトを中心に記載する。これらの内、3.(1)①に記載した日本皮膚科学会<sup>1)</sup>及び強皮症研究会議<sup>2)</sup>のガイドライン並びにBSR及びBHPRのガイドライン<sup>7)</sup>の根拠文献となった文献のタイトルには下線を引いた。

### 1. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial<sup>3)</sup>(要望-4)

#### SLS II 試験

報告年：2016年

治療：MMF vs CYC

実施地域：米国

背景：CYCの12カ月間経口投与により、プラセボと比較し、SSc-ILDの進行が抑制された。しかしながら、その毒性のために投与を継続できず、24カ月までにCYCの効果は消失した。本試験は、CYCと比較し、MMFの2年間の投与は、安全で、忍容性が高く、長期の病態改善をもたらすとの仮説を設け、計画された。

方法：本試験は無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、呼吸困難、肺機能及び高解像度CTに関する基準に適合した患者を14の医療機関から登録した。MMFを24カ月投与する群(目標用量:1500mgを1日2回)、又はCYCを12カ月经口投与後(目標用量:2.0mg/kg/日)にプラセボを12カ月投与する群の2群に、ダブルダミー法及び施設ブロックデザインを用いて、患者を無作為に割り付けた。両薬剤はそれぞれ250mgのゲルカプセル剤として患者に提供された。主要評価項目である努力肺活量(forced vital capacity:FVC)の正常予測値に対する百分率(%)の投与24カ月までの変化量に対し、経時データの混合効果モデルと無視できない欠落データを取り扱う生存モデルを組み合わせた同時推定モデルを用い、modified ITT解析で評価した。

結果：2009年9月28日から2013年1月14日の間に、142例をMMF群(69例)又はCYC群(73例)に割り付けた。高解像度CTに関する基準を満たし、少なくとも1回は評価された126例(MMF群63例、CYC群63例)が主要な解析に含まれた。調整%FVCはベースラインから24カ月後で、MMF群で2.19(95%信頼区間0.53~3.84)、CYC群で2.88(1.19~4.58)改善した。%FVCの経時変化は、当初計画した同時モデルを用いた主要な解析では2群間で有意な差は認められず(P=0.24)、本試験は主要評価項目を達成されなかった。しかしながら、主要評価項目の事後解析では、同時モデルから得られた24カ月後のFVC%の変化量に関しては、MMF群、CYC群ともに有意に改善した。16例(11%)は進行性の間質性肺疾患により死亡した(MMF群5例[7%]、CYC群11例[15%])。CYC群では、MMF群と比較し、白血球減少症(30例vs4例)及び血小板減少症(4例vs0例)が多く発現した。MMF群では、CYC群と比較し、投与を中止した患者数(20例vs32例)及び治療不成功の基準に合致した患者数(0例vs2例)は少なかった。投与中止までの期間は、

CYC 群の方が短かった (P=0.019)。

解釈：SSc-ILD に対する 2 年間の MMF 及び 1 年間の CYC の投与は、ともに投与開始 2 年後の肺機能を有意に改善させた。MMF は CYC と比較し、忍容性が高く、毒性が低かったが、24 カ月後により高い効果を示すという仮説は検証できなかった。これらの知見は、進行性の SSc-ILD に対する CYC と MMF の潜在的な臨床効果を示しているが、MMF の高い忍容性と低い毒性から、MMF を選択することを支持するものである。

## 2. Improved cough and cough-specific quality of life in patients treated for scleroderma-related interstitial lung disease: results of scleroderma lung study II<sup>10)</sup>

記載番号 1. (文献 3)) の SLS II 試験の咳及び咳に関する QoL の結果

報告年：2017 年

治療：MMF vs CYC

実施地域：米国

背景：咳は SSc-ILD の一般的な症状であるが、SSc-ILD の他の特徴との関連や、咳特有の QoL に対する影響、SSc-ILD に対する治療への反応性に関しては、これまでよく研究されてこなかった。

方法：SSc-ILD に対する MMF と経口 CYC の投与の効果を比較した無作為化比較試験である SLS II 試験に登録された患者 (142 例) を対象として、頻発する咳 (frequent cough : FC) を評価した。Leicester Cough Questionnaire (LCQ) で測定される QoL に対する FC の影響、SSc-ILD の治療に対する FC の変化、及び治験期間中の胃食道逆流性疾患と咳の関係を評価した。

結果：ベースライン時に FC を報告した患者 (61.3%) は、FC を伴わない患者と比較し、より呼吸困難を訴え、高解像度 CT により ILD の拡大が示され、一酸化炭素の拡散能力の低下があり、より多くの胃食道逆流性疾患の症状が報告された。咳特有の QoL は FC を伴う患者においてわずかに悪化した (LCQ 合計スコア  $15.4 \pm 3.7$ , 正常範囲 3~21, 高いスコアは悪い状態を示す)。FC を伴う患者の割合は、ベースライン時と比較し、2 年後には CYC 投与群、MMF 投与群でそれぞれ 44%, 41% 低下し、その低下は胃食道逆流性疾患と ILD の重症度の変化と有意に関連していた。

結論：SSc-ILD の患者では FC の発現頻度は高く、ベースライン時の胃食道逆流性疾患や ILD の存在や重症度と相関し、2 年間の治療期間を通して ILD と胃食道逆流性疾患の改善に従い FC も改善した。FC は SSc-ILD を対象とした試験の治療効果のサロゲートマーカーになりえる。

## 3. Mycophenolate mofetil versus placebo for systemic sclerosis-related interstitial lung disease: an analysis of scleroderma lung studies I and II<sup>12)</sup>

米国で実施された CYC とプラセボを比較した無作為化二重盲検比較試験 (SLS I 試験) と記載番号 1. (文献 3)) の SLS II 試験のデータを用いて CYC とプラセボを間接的に比較した結果

報告年：2017 年

治療：MMF vs プラセボ

実施地域：米国

目的：SSc-ILD に対する MMF の治療効果をプラセボと比較する。

方法：SLS I 試験でのプラセボ群と、SLS II 試験の MMF 群に登録された患者を解析に含めた。SLS I 試験では、経口 CYC 又はプラセボを 1 年間投与する 2 群に患者を無作為に割り付け、SLS II 試験では MMF を 2 年間投与する群、又は CYC の 1 年間経口投与後にプラセボを 1 年間投与する群に患者を無作為に割り付けた。SLS I 試験と SLS II 試験の適格条件はほぼ同一であった。主要評価項目は努力肺活量 (forced vital capacity : FVC) の正常予測値に対する百分率 (%) であり、主要な副次的評価項目は、一酸化炭素肺拡散能 (diffusing capacity of carbon monoxide : DLCO) の正常予測値に対する百分率 (%), modified Rodnan skin thickness score (MRSS) 及び呼吸困難とした。これらの評価項目の 2 年間の経過に基づく治療効果を同時モデルを用いて評価した。

結果：ベースライン時では、SLS II 試験の MMF 群 (69 例) と SLS I 試験のプラセボ群 (79 例) の男女比、罹患期間、SSc 亜型、皮膚疾患の程度、及び %FVC は類似していた。SLS II 試験の MMF 群の患者は、SLS I 試験のプラセボ群の患者と比べ、年齢がわずかに高く (平均値  $\pm$  SD 52.6  $\pm$  9.7 歳 vs 48.1  $\pm$  12.4 歳,  $P=0.0152$ ), %DLCO は高かった (平均値  $\pm$  SD 54.0  $\pm$  11.1 vs 46.2  $\pm$  13.3,  $P=0.0002$ )。ベースライン時のスコア化した疾患重症度で調整したところ、MMF 群ではプラセボ群より、%FVC ( $P<0.0001$ ), %DLCO ( $P<0.0001$ ), MRSS ( $P<0.0001$ ) 及び呼吸困難 ( $P=0.0112$ ) の改善が認められた。

結論：異なる試験の投与群を比較という本質的な制限はあるが、ベースライン時の疾患重症度で調整した場合においても、MMF による治療を受けた患者では、プラセボと比較し、生理学的反応及び呼吸困難が改善した。これらの結果は SSc-ILD の治療に対する MMF の有用性をさらに実証するものである。

#### 4. Cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in scleroderma interstitial lung disease (SSc-ILD) as induction therapy: a single-centre, retrospective analysis<sup>13)</sup> (要望-8)

報告年：2016 年

治療：MMF vs CYC

実施地域：インド

背景：強皮症は全身性の自己免疫疾患であり、主に皮膚症状の発現や様々な内臓、特に肺の病変の併発により特徴づけられる。肺病変は強皮症患者における死亡率の主因である。CYC と MMF が SSc-ILD の管理に効果的であることを示唆するデータはあるが、現時点で直接比較したデータはない。

方法：当該施設では、過去 3 年間、SSc-ILD の患者は静注 CYC 及び MMF の投与計画に基づき治療された。肺機能検査 (スパイロメトリー) をベースライン時、3 及び 6 カ月後に実施した。過去に免疫抑制剤による治療を受けておらず、MMF 又は CYC による治療を受けた全身性強皮症と顕著な間質性肺疾患を有する患者の診療記録を調査した。治療効果はスパイロメトリーによる努力肺活量 (forced vital capacity : FVC) の変化によって評価した。

結果：解析に含まれた 57 例の内、34 例が MMF、23 例が CYC による治療を受けていた。平均罹患期間は、MMF 群では  $4.19 \pm 2.82$  年、CYC 群では  $6.04 \pm 5.96$  年であった。各治療の 6 カ月後、FVC は CYC 群では  $10.84 \pm 13.81\%$  (平均値  $\pm$  SD)、MMF 群では  $6.07 \pm 11.92\%$  上昇した。このベースラインからの改善は、両群共に有意であった ( $P < 0.01$ )。その改善に有意な群間差は認められなかった ( $P = 0.373$ )。両群ともに重要な有害事象は報告されなかった。

結論：MMF と CYC は SSc-ILD の患者における肺機能の安定化に同程度に効果的であった。

##### 5. Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study<sup>14)</sup> (要望-7)

報告年：2013

治療：ミコフェノール酸 vs CYC

実施地域：ギリシャ

目的：CYC は SSc-ILD の治療の選択肢であると考えられるが、その効果は低い。対照群を置いた試験のエビデンスは存在しないが、ミコフェノール酸は代替の治療として診療での使用が増えている。本研究の目的はこれらの薬剤の長期有効性を比較することである。

方法：1 年を超えるミコフェノール酸による治療を受けた進行性の SSc-ILD の患者のコホートを CYC による治療を受けた患者と年齢、性別及びベースライン時の努力肺活量 ( $\pm 3\%$ ) の因子を用い、1:1 でマッチングした。努力肺活量 (forced vital capacity : FVC)、全肺気量 (total lung capacity : TLC)、一酸化炭素肺拡散能 (diffusing capacity of carbon monoxide : DLCO)、高解像度胸部 CT スキャンの変化を群間で比較した。ミコフェノール酸又は CYC による治療を拒否し、マッチングされなかった 6 例における肺機能検査の 1 年以上にわたる変化も評価した。

結果：FVC、TLC 及び DLCO はミコフェノール酸及び CYC の投与群ともに投与 1 及び 2 年後に有意な変化は認められなかった (ミコフェノール酸： $79.0 \pm 12.5 \Rightarrow 80.2 \pm 8.1 \Rightarrow 81.2 \pm 11.4$ ,  $71.5 \pm 16.1 \Rightarrow 74.3 \pm 10.8 \Rightarrow 71.8 \pm 13.0$ ,  $56.8 \pm 12.0 \Rightarrow 55.2 \pm 9.9 \Rightarrow 50.6 \pm 8.5$ , CYC： $77.3 \pm 12.5 \Rightarrow 79.7 \pm 10.3 \Rightarrow 82.5 \pm 12.9$ ,  $64.7 \pm 14.9 \Rightarrow 68.6 \pm 16.0 \Rightarrow 66.1 \pm 15.5$ ,  $53.1 \pm 14.3 \Rightarrow 56.4 \pm 13.5 \Rightarrow 56.3 \pm 6.7$ )。高解像度胸部 CT スキャンの結果は両薬剤が投与されていない対照群で安定していた。ミコフェノール酸と CYC の投与群ともに、米国胸部学会の定義では、6 例が安定で、3 例が改善し、1 例が悪化した。CYC 投与例では、ベースラインでより広範囲の間質性肺疾患を有していたが、2 年後の高解像度胸部 CT スキャンの所見の悪化は CYC 投与後ではなく、ミコフェノール酸投与後に認められた (CT スキャンのスコア： $10.0 \pm 8.9 \Rightarrow 12.7 \pm 8.2$ ,  $P = 0.039$ )。

結論：1 年以上の治療を受けた患者を選択して得られた結果であり、intention-to-treat の患者結果ではないものの、SSc-ILD に対してミコフェノール酸を CYC の代替治療とする要望は本研究の結果からは支持されなかった。

##### 6. Mycophenolate mofetil is an effective and safe option for the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: results from the Australian Scleroderma Cohort

## Study<sup>15)</sup>

報告年：2016 年

治療：MMF vs AZA

実施地域：オーストラリア

目的：SSc-ILD に対する MMF と AZA の有効性と忍容性を評価する。

方法：オーストラリアの強皮症コホート研究に参加し、高解像度胸部 CT で確認された SSc-ILD を有し、MMF 又は AZA を 3 カ月以上投与された患者を特定し、肺機能検査の結果を収集した。投与開始 12 カ月前、投与開始時、及び投与開始後少なくとも 1 時点の結果が利用可能であった患者を有効性の解析に含めた。投与開始 12 カ月前、投与開始時、12、24 及び 36 カ月後の絶対努力肺活量を Wilcoxon 符号付順位検定により比較した。薬剤の忍容性の解析には MMF 又は AZA を投与したすべての患者を含めた。

結果：有効性を解析する肺機能検査に関する基準を確認できた患者は、MMF 投与 22 例中 18 例、AZA 投与 49 例中 29 例であった。MMF 投与例での絶対努力肺活量の中央値は、投与 12 カ月前が 2.50 L で、投与開始時では 2.12 L に低下し ( $P=0.02$ )、その後は安定し、12 カ月後では 2.13 L ( $P=0.86$ )、24 カ月後では 2.17 L ( $P=0.65$ ) 及び 36 カ月後で 2.25 L ( $P=0.78$ ) であった。AZA 投与例では、投与 12 カ月前から投与開始時で統計的に有意な低下は認められず、12、24 及び 36 カ月後も安定していた。投与期間が 12 カ月未満の早期投与中止に至った有害事象は MMF 投与例の方が AZA 投与例より少なかった (4/22 例 vs 13/49 例)。消化管の合併症が両群ともに主な中止理由であった。

結論：肺機能の低下を示す SSc-ILD の患者において、MMF の治療により、36 カ月まで肺機能は安定していた。投与中止に至った有害事象は MMF 投与例の方が AZA 投与例より少なかった。

## 7. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis--a retrospective analysis<sup>8)</sup> (要望-5)

報告年：2007

治療：MMF vs その他免疫抑制剤

実施地域：英国

目的：びまん皮膚硬化型全身性強皮症の患者に対する MMF による治療の効能、投与期間及び忍容性を評価し、その他の免疫抑制剤により治療された患者を対照群として比較した。

方法:MMF による治療を受けた 109 例と対照群としてその他の免疫抑制剤による治療を受けた 63 例の診療記録を評価した。治療開始から 5 年間又は最終評価日までのデータを収集した。

結果：人口統計学的特性値と臨床パラメータは MMF 投与群と対照群でバランスが取れていた。MMF の忍容性は非常に良好であった。12%の患者に有害事象が認められ、消化管障害と感染症の発現頻度が高かった。MMF の投与中止理由は、病勢の安定が 9%、副作用が 8%、疾患活動性に対して効果なしが 14%であった。MMF 投与群では、対照群と比較し、臨床的に問題となる肺線維症の発現頻度は有意に低く ( $P=0.037$ )、発病後及び治療開始からの 5 年生存率は有意に高かった(それぞれ  $P=0.027$  及び  $P=0.012$ )。Modified Rodnan skin

score と努力肺活量の変化には、両群間で有意な差はなかった。

結論：びまん皮膚硬化型全身性強皮症の患者に対して、MMFは良好な忍容性を示し、現在の他の治療薬と少なくとも同程度の効果を示した。本研究の結果は、前向き試験によるMMFの更なる評価をする裏付けとなる。

#### 8. Mycophenolate mofetil for scleroderma-related interstitial lung disease: A real world experience<sup>16)</sup>

報告年：2017

治療：MMF

実施地域：米国

背景と目的：間質性肺疾患は、未だ強皮症の一番の死因である。本研究の目的は、後向き研究により SSc-ILD に対する MMF の効果を評価することである。

方法：1997 年から 2014 年までに MMF を投与した SSc-ILD の患者を特定するため、コンピューターを利用し、過去のデータを検索した。高解像度 CT による肺実質の異常を定量化するため、新規のソフトウェアツール（Computer-Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating：CALIPER）を使用した。肺機能はベースライン、MMF 投与 6、12 及び 24 カ月後に評価した。

結果：MMF を少なくとも 1 年投与（大半は 2 g/日）した 46 例（女性 28 例）の SSc-ILD の患者（診断時の平均年齢 55 歳）を特定した。21 例（45.7%）は、投与 12 カ月以降に MMF の投与を中止し、MMF の投与期間の中央値（範囲）は 2.12 年（0.91～8.93 年）であった。病勢進行のために MMF の投与を中止したのは 4 例のみであった。ベースラインからの努力肺活量の平均変化率（95%信頼区間、例数）は、6、12 及び 24 カ月後でそれぞれ 1.01%（-2.38%～4.39%、26 例）、2.06%（-1.09%～5.22%、31 例）及び-0.07%（-3.31%～3.17%、30 例）であった。CALIPER で評価したベースラインからの間質性肺炎の指標の平均変化率（95%信頼区間、例数）は、6、12 及び 24 カ月後でそれぞれ-5.40%（-18.62%～7.83%、18 例）、-1.51%（-14.69%～11.68%、17 例）及び-8.35%（-20.71%～4.02%、22 例）であった。右室収縮期圧は試験期間中安定していた。

結論：MMF の忍容性は良好で、3 g/日より低い用量においても、SSc-ILD の患者の肺機能の低下率を緩やかにする。

#### 9. 本邦の膠原病に伴う間質性肺疾患に対するミコフェノール酸モフェチルの安全性と有効性<sup>26)</sup> (要望-19)

報告年：2015

患者数：4 例

実施国：日本

背景と目的：膠原病に伴う間質性肺疾患に対して、MMF の有効性が示唆された。しかし、本邦では、MMF を保険診療の範囲内で膠原病に伴う間質性肺疾患に使用できない。従来治療に抵抗性の本邦の膠原病に伴う間質性肺疾患を対象として、MMF の安全性と有効性を検

討する。

方法：当科において、従来治療では効果が乏しい膠原病に伴う間質性肺疾患と診断された症例を対象とする。筋症状に乏しい皮膚筋炎に伴う間質性肺疾患では、ステロイド薬、シクロスポリン、MMF内服を行う。SSc-ILDでは、ステロイド薬とMMF内服を開始する。

結果：4例の皮膚筋炎に伴う間質性肺疾患、4例のSSc-ILDに、MMFを含む治療を行った。主な有害事象として、血中CMV抗原の陽転化、軽度肝障害、および縦隔気腫がみられた。皮膚筋炎の一例は、MMFを含む免疫抑制療法にもかかわらず敗血症と呼吸不全により死亡した。強皮症4例の内、3例に改善がみられた。

結語：膠原病に伴う間質性肺疾患に対してMMF治療を行った。通常みられる副作用以外に有害事象はみられなかった。間質性肺疾患に対するMMFの効果は一定ではなかった。

10. 間質性肺炎を合併した若年性全身性強皮症に対して、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）を初期治療として選択し、良好な経過を得た1例<sup>27)</sup>

報告年：2015

患者数：1例

実施国：日本

背景：若年性全身性強皮症の報告は稀であるが、成人と同様に重篤な臓器障害を認めることから、厳重な治療管理が必要である。しかしながら標準的な治療は確立しておらず、個々の症状や重症度に合わせ治療薬を選択しなくてはならない。我々は間質性肺炎を合併した若年性全身性強皮症に対し、MMFを使用し、皮膚硬化と間質性肺炎の改善を得た症例を経験したため報告する。

症例：既往歴のない8歳女児。約3年前より冬季に手指・足趾の凍傷や変色などのレイノー現象を認め、近医皮膚科で経過観察していた。半年ほど前より、徐々に全身皮膚の硬化・手指のソーセージ様浮腫・開眼制限を認め、若年性全身性強皮症と診断した。スキンスコア（modified Rodnan total skin thickness score：MRSS）13点と中等度の皮膚硬化を認めた。また、高解像度胸部CT検査で両側肺尖部・左肺底部にすりガラス陰影を認め、KL-6 646 U/mLと上昇していたことから間質性肺炎の合併と診断した。肺高血圧症・眼病変・食道狭窄・腎障害は認めなかった。若年女性であることから、初期治療として少量プレドニゾロンとMMFを選択した。治療開始3カ月後にはMRSS7点と低下し、4カ月後には高解像度胸部CT上のすりガラス陰影は消失し、KL-6値の低下を認めた。

考察：若年性のSSc-ILDに対する治療薬としては、従来はCYCが第一選択であるが、CYCは生涯に使用できる総投与量の上限や、若年女性では妊孕性の影響などが問題となる。本症例は、SLEなどの他の自己免疫疾患での有用性が報告されているMMFを初期治療として選択し、良好な経過を得た。若年性全身性強皮症におけるMMFの使用経験の報告数はこれまでわずかであるが、成人と同様に有効かつ安全な薬剤として、全身性強皮症の初期治療に用いることができることが期待される。

結語：MMFは、CYCに代わる治療薬として、若年性全身性強皮症の初期治療に有用と考えられる。



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

MMF の SSc-ILD に対するレビューやメタアナリシスの公表論文は、SLS II 試験の結果が反映されたレビュー論文 1 報<sup>4)</sup>の他、3. (1) で行った検索条件で PubMed (255 報) からは、メタアナリシスが 2 報<sup>25),28)</sup>、レビュー論文が 1 報<sup>29)</sup> 捕捉され、医中誌 Web (78 報) からはレビュー論文が 2 報<sup>30),31)</sup> 捕捉された。これら合計 6 報の文献の要約を以下に記載する。なお、これらは要望書には含まれていない文献である。

### 1) Managing systemic sclerosis-related interstitial lung disease in the modern treatment era<sup>4)</sup>

報告年：2017

SSc-ILD に対する CYC のベネフィット・リスク比は確定的ではないため、MMF は初期治療の選択肢となる。MMF は SSc に対する良好な忍容性を示し、SSc-ILD に対しては、後ろ向き、前向き、観察研究、及び近年公表された無作為化二重盲検比較試験である SLS II 試験などの研究が広く実施されてきた。

SLS II 試験では、142 例を MMF (忍容できる場合は 3 g/日、1 日 2 回への増量) を 2 年間投与する群、又は経口 CYC (忍容できる場合は 2 mg/kg、1 日 1 回への増量) を 1 年間投与後にプラセボを 1 年間投与する群のいずれかに無作為に割り付けた。MMF 群では、主要評価項目である投与 6 から 24 カ月での努力肺活量 (forced vital capacity : FVC) の正常予測値に対する百分率 (%) は有意に改善し、多くの患者で 5% を超える改善を示した (主要評価は群間比較)。24 カ月の試験期間で FVC% の推移に両群間での有意差は認められなかった。同様に、両群で類似した呼吸困難及び X 線検査で確認される線維化の改善が認められた。

しかしながら、主要な副次的評価項目の一つである一酸化炭素肺拡散能 (diffusing capacity of carbon monoxide : DLCO) の正常予測値に対する百分率 (%) の解析では、MMF は CYC より良好な肺拡散能への効果を示した。特に、DLCO% 及び肺胞換気量に対する DLCO の比率 (Ratio of DLCO to alveolar volume : DL/VA%) は CYC 群では低下したが、MMF 群では変化せず、これらの指標の推移に両群間で統計学的有意差を認めた。後者の見知は、肺線維化の進行の予防における CYC に対する MMF の潜在的なベネフィットを示唆するため、更なる注目が必要である。MMF は肺拡散能を低減する血管リモデリングや肺動脈性肺高血圧症の発症の予防への関与を示唆する近年の観察研究や非臨床データからも、この見知は予想できる。

もう一つの SLS II 試験の重要な見知は、MMF は CYC と比較し、優れた安全性と忍容性プロファイルを有している点である。CYC 群では早期投与中止例が多く (CYC 群 36 例、MMF 群 20 例)、投与中止例の中止時期は MMF 群より CYC 群の方が有意に短かった (P=0.019)。有害事象、患者の希望、死亡、又は試験実施計画書に定義された治療の失敗 (FVC% の 1 カ月以上の 15% の低下) による投与中止例は、MMF 群では CYC 群の約半数であった (MMF 群 29%、CYC 群 51%)。更に、投与期間中の死亡と治療の失敗は CYC 群のみに認められた。

SLS II 試験のデザイン (CYC の 12 カ月間投与と MMF の 24 カ月間投与との比較、プラセボ群の設定なし) に対して批判があるが、SLS II 試験の本質は、SSc-ILD の患者に対し、

標準的な治療（試験開始時点では CYC の 6～12 カ月投与）と比較し、MMF 投与により改善するかを評価することにある。SLS II 試験の結果は、MMF 投与により SSc-ILD の進行に関連するサロゲート指標が改善するエビデンスを示すだけでなく、MMF は CYC のより安全な代替治療であることを強く示唆している。現在、SLS II 試験に登録された患者の長期投与データを、MMF 群で観察された安全性の利点が 24 カ月の試験期間を超えて維持されるかを評価するために収集している。

SLS II 試験の MMF 群と SLS I 試験のプラセボ群を比較する解析が近年公表された。ベースラインの疾患の重症度を調整後、MMF 群ではプラセボ群と比較し、2 年にわたる FVC%、肺拡散能、皮膚スコア及び呼吸困難が有意に改善した。更に、MMF 群ではプラセボ群と比較し、投与中止及び重篤な有害事象が大幅に少なかった。異なる試験の投与群を比較することにより、バイアスが生じる可能性があるが、適格基準、登録された患者、及び実施施設は両試験間でかなり類似しており、更に SSc-ILD の進行に影響することが知られている変数は解析で調整されている。

## 2) Safety and effectiveness of mycophenolate in systemic sclerosis. A systematic review<sup>28)</sup>

報告年：2015

背景：ミコフェノール酸はリウマチ性疾患での使用が増えてきている。その主な副作用は胃腸障害、骨髄抑制及び感染症である。胃腸障害の頻度が高く、これらの副作用により全身性強皮症に対してミコフェノール酸の使用が制限されている可能性がある。本研究の目的は、全身性強皮症患者でのミコフェノール酸の胃腸関連の副作用を評価することである。副次的な目的として、他の副作用も評価し、ミコフェノール酸の皮膚及び肺の疾患に対する効果も評価した。

方法：Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials 及び CINAHL (inception-2013) を用いて、文献を検索した。全身性強皮症に対するミコフェノール酸の使用、有害事象、modified Rodnan skin score (MRSS)、努力肺活量 (forced vital capacity : FVC) 又は一酸化炭素肺拡散能 (diffusing capacity of carbon monoxide : DLCO) が報告されている試験を含めた。主要な指標はミコフェノール酸の投与開始後に発現した胃腸障害とした。副次的な安全性の指標は投与開始後の骨髄抑制、感染症、悪性腫瘍及び死亡とした。

結果：617 件捕捉され、21 試験が本研究に含まれた。ミコフェノール酸の投与例は 487 例であった。平均罹病期間は 0.8～14.1 年であった。死亡例は 18 例であった。非致死性有害事象は 90 件認められ、胃腸障害が 43 件 (47.7%)、感染症が 34 件 (26%)、血球減少が 6 (5%)、及び悪性腫瘍が 2 件 (2%) であった。頻度の高い胃腸に関する事象は、下痢 (18 件 14%)、悪心 (12 件 9%) 及び腹痛 (3 件、2%) であった。中止率は 8%～40% であった。7 つの観察研究では、FVC の改善又は安定化が報告され、5 つの研究では、MRSS の安定化又は改善が報告された。

結論：全身性強皮症患者でのミコフェノール酸の胃腸関連の副作用はよく認められるが、その使用を妨げるほど重症な副作用ではない。観察研究により、ミコフェノール酸は間質性肺疾患と皮膚病変の改善又は安定化に効果的であり得ることが示唆された。

### 3) Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta-analysis<sup>25)</sup>

報告年：2012

背景：間質性肺疾患は、有効な治療のない全身性強皮症の最も頻度の高い合併症である。

目的：本メタアナリシスの目的は、SSc-ILD に対する MMF 又はミコフェノール酸ナトリウムの安全性及び有効性のプロファイルに関する推定値を算出することである。

方法：すべての試験を系統的にレビューした。主要な指標は、SSc-ILD の患者に対する本剤投与前後の努力肺活量 (forced vital capacity : FVC) 又は一酸化炭素肺拡散能 (diffusing capacity of carbon monoxide : DLCO) の正常予測値に対する百分率 (%) で評価した本剤の安全性及び有効性のプロファイルとした。試験の質の評価とデータの抽出を 2 人の評価者が独立して行った。

結果：17 の試験が系統的にレビューされた。6 つの試験 (内、1 つの試験は前向き試験) が解析に含まれた。同解析には、未公表の後ろ向き試験の 10 例を含む 69 例が含まれた。有効性の指標である FVC 及び DLCO の正常予測値に対する百分率 (%) に統計的に有意な変化は認められなかった (FVC : 重み付き平均の差 1.48, 95%信頼区間-2.77~5.72, P=0.49, DLCO : 重み付きの平均の差-0.83, 95%信頼区間-4.75~3.09, P=0.93)。臨床的に重要な副作用の報告はなかった。

結論：本メタアナリシスにより、SSc-ILD に対する MMF による治療は安全であり、機能を安定化させることが示唆された。

### 4) Current concepts in disease-modifying therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: lessons from clinical trials<sup>29)</sup>

報告年：2009

間質性肺疾患は全身性強皮症の患者の主要な死因である。2 つの無作為化比較試験により、CYC の経口又は静脈内投与による軽度だが有意な又は有意に近い、肺機能、呼吸困難及び身体機能の改善が示された。更に、SLS I 試験と観察研究により、70%未満のベースラインの努力肺活量と高解像度胸部 CT による中等度の線維化は CYC による治療の反応性や生存の予測因子であるが、気管支肺胞洗浄検査による活動性肺胞炎は予測因子ではないことが示された。SSc-ILD の新しい治療には、MMF、チロシンキナーゼ阻害剤 (イマチニブ、ダサチニブ) や抗 IL-13 モノクローナル抗体がある。いくつかの観察試験において SSc-ILD に対する MMF の良好な結果が報告されている。MMF と経口 CYC の有効性と安全性を比較する無作為化二重盲検比較試験 (SLS II 試験) が現在実施されている。

### 5) 全身性自己免疫疾患の臓器合併症の予後と免疫治療の進歩<sup>30)</sup>

報告年：2016

全身性自己免疫疾患に合併する臓器病変に対する有効性の明らかな治療法は少なく、解決しなければならないアンメットニーズが存在する分野である。特にループス腎炎、精神神経ループス、多発性筋炎/皮膚筋炎や強皮症に合併する間質性肺病変はしばしば重篤とな

り生命予後を規定する。症例の少なさや病態の重篤さなどから無作為化臨床研究が難しい事が多い。こうしたなか、ループス腎炎に関しては、CYCの間欠静注療法がMMFなどの経口免疫抑制薬に代替されつつあり、さらに生物学的製剤による治療研究がおこなわれるなどようやく新たな展開を向かえつつある。一方、皮膚筋炎に合併する間質性肺病変については急速進行性で予後不良の一群があり、無作為化比較試験は組みにくい。強皮症合併間質性肺病変に対して、CYCの効果は限定的であるが、造血幹細胞移植は治療関連死の問題がある。これらループス腎炎以外の領域でもMMFや生物学的製剤による治療効果が少しずつ示されている。本項では著者らの経験も紹介しながら、膠原病患者の臓器合併症の予後と難治性病態に対する免疫抑制剤治療の発展・展望について概説したい。

#### 6) 強皮症<sup>31)</sup>

報告年：2016

強皮症は現状でも難治性病態としてとり残され、その死因として間質性肺疾患が最も多い。強皮症の半数以上が間質性肺疾患を伴うが、その経過は多彩で、経過中に肺機能低下をきたさない例から数年の経過を経て酸素療法が必要な末期肺病変に陥る例まで幅広い。末期肺病変に至る例は間質性肺疾患を有する例の30%程度に過ぎず、治療方針決定に際して進行例を病初期に正確に把握することが重要である。現時点でFVC70%未満と高解像度胸部CTにおける病変の広がり20%以上が進行予測に有用とされ、これらを組み合わせたステージングが用いられている。また、病初期の高解像度CTの線維化所見やKL-6高値が進行予測に有用な可能性も示されている。進行が予測される例に対して経口または間欠静脈投与のCYCが主に用いられているが、重篤な感染症悪性腫瘍、生殖機能障害など毒性が強いため長期投与ができない。最近実施された前向き比較試験でMMFがCYCと同等の効果で、安全性が高いことが示された。自己末梢血幹細胞移植のCYCに対する優位性が報告されているが、移植関連死が10%程度と高い。今後期待される薬剤としてリツキシマブ、トシリズマブ、ニンテダニブが挙げられ、現在臨床試験が実施されている。強皮症に伴う間質性肺疾患の克服には、病初期における進行例の的確な抽出とCYCに替わる新規治療薬の導入が必須である。

### (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) 追加すべきものはなし。

<日本における教科書等>

要望書に示された日本における教科書の他の教科書として以下を示す。

1) 分子標的/Bio時代のリウマチ・膠原病治療ストラテジー<sup>32)</sup>

「強皮症に伴う間質性肺疾患の標準治療」の項に以下の記載がある。

CYCの効果に限定的である原因の一つに安全性の懸念から長期投与ができないことが挙げられる。そこでCYCと同等の効果(非劣性)で安全性の高い治療薬が検討され、その有力な候補がMMFである。後向きあるいはオープン試験でMMF(2~3g)によるFVC

の安定化と高い安全性が示されているが、効果面で CYC の代替になり得るかについて結論は出ていない。現在進行中の CYC 経口との二重盲検比較試験の結果を持つ必要がある。

#### (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) 追加すべきものはなし

<日本におけるガイドライン等>

1) 追加すべきものはなし。

#### (5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

要望書の文献 19 については（1）の文献番号 9<sup>26)</sup>に記載した。

中外製薬安全性データベースにてセルセプトの発売から 2017 年 6 月 30 日までに入手している情報を確認した。適応外使用として入手している情報の内、強皮症又は皮膚筋炎に伴う間質性肺疾患に対して本剤が用いられた症例は 22 例であった。なお、22 例の内 1 例は（1）で述べた文献（10. 間質性肺炎を合併した若年性全身性強皮症に対して、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）を初期治療として選択し、良好な経過を得た 1 例<sup>27)</sup>）であった。

#### (6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

SLS I 試験<sup>11)</sup>では、SSc-ILD において、プラセボに対する統計学的に有意な CYC の呼吸機能改善効果が認められた。SLS II 試験は、MMF の CYC に対する優越性を検証する試験ではあったが、MMF は呼吸機能に対して CYC と類似した効果がみられ、MMF の忍容性は CYC より優れていた。これらの試験の結果から、慢性に進行する SSc-ILD の治療薬として MMF は CYC よりも適している可能性があり、期待される MMF の効能・効果を「強皮症にともなう間質性肺疾患の増悪抑制、改善」とした本要望の妥当性は理解できる。SLS II 試験の結果を受け、今後国内外で SSc-ILD に対する MMF の治療実績が増えることが予想される。

<要望用法・用量について>

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

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

MMF の 1 日投与量として以下のように記載されている。

「履歴的あるいはオープン試験で MMF (2~3 g) による FVC の安定化と高い安全性が示されているが、これまでプラセボ対照の比較試験の報告はない。」

2) UpToDate<sup>33)</sup>での推奨用量

推奨用量に関して以下のように記載されている。

MMF の用法・用量は通常 1 日 1.5～3.0 g を 2 回に分けて投与する。開始用量については、低用量より開始すると消化器症状を防ぐことができる。SLS II 試験では、開始時 500 mg を 1 日 2 回、その後 3 から 4 カ月かけて至適用量まで増量していた。

3) 中外製薬安全性データベースでの用量

(5) に示した 22 症例の内、MMF の 1 日投与量が明らかな症例は 8 例で、0.5 g が 1 例、1 g が 2 例、1.5 g が 3 例、2 g が 1 例、3 g が 1 例であった。

4) 国内外の公表文献で使用された MMF の用量

文献の一覧

3.の記載 番号	報告年/例数 /文献番号	地域	被験薬/対照薬 (各群例数)	MMF の用量 (/日)
1.	2016/142 例/3)	米国	MMF (69) vs CYC (73) (割付例数)	開始用量 1.0 g/日から最大用 量 3.0 g/日に増量 投与期間：2 年
4.	2016/57 例/13)	インド	MMF (34) vs CYC (23)	開始用量 0.5 g/日から最大耐 用量・最大用量 3 g/日に増量 投与期間：6 カ月
5.	2013/20 例/14)	ギリシャ	MMF (10*) vs CYC (10) *内 7 例はミコ フェノール酸 ナトリウム	平均用量1.5 g/日 (10例中8例の 開始用量は2.0 g/日以上) 投与期間：22～72カ月
6.	2016/71 例/15)	オースト ラリア	MMF (22) vs AZA (49)	平均用量 1.58 g/日 平均投与期間：3.5 年
7.	2007/172 例/8)	英国	MMF (109) vs その他免疫抑 制剂 (63)	2.0 g/日 (73.4%) 投与期間：1 年以上 (79%)
8.	2017/46 例/16)	米国	MMF (46) 対照群なし	2.0 g/日 (42.5%)、中央値は 1.5g/日 投与期間：0.91～8.98 年
9.	2015/4 例/26)	日本	MMF (4) 対照群なし	用量情報不明
10.	2015/1 例/27)	日本	MMF (1) 対照群なし	用量情報不明
—	2007/7 例以下 /17)	ベルギー	MMF 7 例以下 対照群なし (前 向き研究)	開始用量 1.0 g/日から最大用 量 2.0 g/日に増量 投与期間：1 年

—	2012/15 例/9)	米国	MMF (15) 対照群なし (前 向き研究)	開始用量 1.0 g/日から最大用 量 2.0~3.0 g/日に増量 平均投与期間 : 18.2 カ月
—	2006/1 例/18)	ギリシャ	MMF + PSL (1) 対照群なし (前 向き研究)	開始用量 1.0 g/日から 2.0 g/日 に増量 (PSL 7.5~10 mg/日併用) 投与期間 : 不明
—	2011/14 例/19)	スペイン	MS + PDN (14) 対照群なし (前 向き研究) 全例ミコフェ ノール酸ナト リウム	開始用量 0.72 g/日から 1.44 g/ 日に増量 投与期間 : 12 カ月間 (PDN 5 mg/日併用)
—	2014/12 例/20)	トルコ	MMF (12**) **CYC が効果 不十分であつ た 12 例 対照群なし (後 向き研究)	開始用量 1.0 g/日から 1.5~2.0 g/日に増量 平均投与期間 : 19.9 カ月
—	2010/10 例/21)	ギリシャ	MMF + PSL (10) 対照群なし (後 向き研究)	2.0 g/日 投与期間 : 12 カ月 (PSL 5~7.5 mg/日併用)
—	2009/1 例/22)	米国	MMF + CYC + PDN (1) 対照群なし (後 向き研究)	2.0 g/日 投与期間 : 不明 (静注 CYC 750 mg/m <sup>2</sup> /月, PDN 10 mg/日併用)
—	2008/13 例/23)	米国	MMF (13) 対照群なし (後 向き研究)	2.0 g/日 (12 例), 2.0 g/日未満 (1 例) 投与期間 : 6~24 カ月
—	2008/17 例/24)	米国	MMF (17) 対照群なし (後 向き研究)	2.0 g/日 投与期間 : 12 カ月以上 (12 カ 月時点で 17 例)

AZA: azathioprine, CYC: cyclophosphamide, MMF: mycophenolate mofetil, MS: mycophenolate sodium, PDN: predonine, PSL: predonisolone

SSc-ILD を対象とした臨床試験における MMF の用量は 0.5~3.0 g/日の範囲であり、多くの試験で 1 日 2 回に分けて投与されていた。SLS II 試験では、開始用量 0.5 g を 1 日 2 回から最大用量 1.5 g を 1 日 2 回に増量にしていた。中外安全性データベースで確認された

SSc-ILD を有する国内症例 7 例の用量の範囲は 0.5～3.0 g/日であった。自己免疫疾患であるループス腎炎に対する本邦における用法・用量は 1 回 250～1,000 mg を 1 日 2 回経口投与（上限 1 日 3,000 mg）であり、この最大投与量が SLS II 試験で使用された最大投与量であること、SSc-ILD が病態や重症度が一様ではないことを考慮すると、ループス腎炎での推奨用法・用量である「通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 250～1,000 mg を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 3,000 mg を上限とする。」と同等とするのは合理的であると考えられる。しかしながら、本邦での SSc-ILD に対する MMF の用法・用量の妥当性を検討するには、使用実態に関する情報が不足している。

< 臨床的位置づけについて >

SLS II 試験の結果が反映されていない 2016 年、2017 年に公表された本邦のガイドライン<sup>1),2)</sup>では、SSc-ILD に対する CYC の推奨グレードは 1（強く推奨する）、エビデンスのレベル分類は A（効果の推定値に強く確信がある）で、MMF の推奨グレードは 2（提案する）、エビデンスのレベル分類は C（効果の推定値に対する確信は限定的である）である。本邦では、強皮症に対しては CYC のみ保険適応となっているが、忍容性の低さから長期使用は難しい。一方、MMF については「MMF は安全性プロファイルで CYC より優れているものの、効果面で CYC と同等で代替になり得るかに関するエビデンスは現状ない。現在、北米で CYC 経口と MMF の多施設二重盲検比較試験（SLS II 試験）が進行中であることから、その結果が待たれる。」との記載がある。現時点においては、本邦における臨床的位置づけが明確とは言えないが、今後、SLS II 試験を踏まえ、本剤の国内での評価が見直される可能性はある。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 希少疾患の SSc は患者数が限られることに加え、ILD を合併する患者数は更に絞られる。また、SSc 及び SSc-ILD の治療は早期介入が最近のトレンドとなっており、臨床試験を実施する際にも罹病期間が短い患者を対象としている。SLS II 試験及び現在実施中のニンテダニブの SENSICIS 試験など、SSc-ILD 患者を対象とした多くの試験では、いずれもレイノー現象以外の SSc 症状の発症から 7 年以内の患者を対象としている。したがって、治験の対象となり得る患者数は非常に限られることが想定されることから、国内にて比較試験の実施は困難である。

一方、MMF は国内既承認の効能・効果において、明確な人種差が認められていないことから、海外で実施された SLS II 試験で認められた MMF の SSc-ILD に対する有効性は日本人に対しても期待できる可能性がある。更に、SLS II 試験の用量は、国内既承認の用量の範囲内であることから、日本人の安全性は既存のデータで担保できることが想定される。今後国内外において MMF の SSc-ILD に対する使用実績が蓄積され、臨床的位置づけが明確になった時点で、公知申請の妥当性を検討できる可能性はあると考えられる。

#### 5. 備考



<その他>

なし

## 6. 参考文献一覧

- 1) 全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会. 全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン. 日本皮膚科学会 2016. (要望-17)
- 2) 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療 GL 作成委員会. 全身性強皮症 限局性強皮症 好酸球性筋膜炎 硬化性萎縮性苔癬 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン. 強皮症研究会議 2107. (要望-18)
- 3) Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016 Sep;4(9):708-19. (要望-4)
- 4) Volkmann ER, Chung A, Tashkin DP. Managing systemic sclerosis-related interstitial lung disease in the modern treatment era. *J Scleroderma Relat Disord.* 2017;2(2):72-83.
- 5) Zaheen A, Stanbrook MB, Anand A. Mycophenolate mofetil for scleroderma-related interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* 2016 Nov;4(11):e53.
- 6) Kowal-Bielecka O, Franssen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug;76(8):1327-1339.
- 7) BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. British Society for Rheumatology, British Health Professionals in Rheumatology. 2016. (要望-16)
- 8) Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis--a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Mar;46(3):442-5. (要望-5)
- 9) Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jimenez SA. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol.* 2012 Jun;39(6):1241-7. (要望-6)
- 10) Tashkin DP, Volkmann ER, Tseng CH, Roth MD, Khanna D, Furst DE, et al. Improved Cough and Cough-Specific Quality of Life in Patients Treated for Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease: Results of Scleroderma Lung Study II. *Chest.* 2017 Apr;151(4):813-20.
- 11) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006 Jun 22;354(25):2655-66. (要望-2)
- 12) Volkmann ER, Tashkin DP, Li N, Roth MD, Khanna D, Hoffmann-Vold AM, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jul;69(7):1451-60.
- 13) Shenoy PD, Bavaliya M, Sashidharan S, Nalianda K, Sreenath S. Cyclophosphamide versus

- mycophenolate mofetil in scleroderma interstitial lung disease (SSc-ILD) as induction therapy: a single-centre, retrospective analysis. *Arthritis Res Ther.* 2016 Jun 2;18(1):123. (要望-8)
- 14) Panopoulos ST, Bournia VK, Trakada G, Giavri I, Kostopoulos C, Sfikakis PP. Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study. *Lung.* 2013 Oct;191(5):483-9. (要望-7)
  - 15) Owen C, Ngian GS, Elford K, Moore O, Stevens W, Nikpour M, , et al. Mycophenolate mofetil is an effective and safe option for the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: results from the Australian Scleroderma Cohort Study. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Sep-Oct;34 Suppl 100(5):170-76.
  - 16) Baqir M, Makol A, Osborn TG, Bartholmai BJ, Ryu JH. Mycophenolate mofetil for scleroderma-related interstitial lung disease: A real world experience. *PLoS One.* 2017 May 25;12(5):e0177107.
  - 17) Vanthuyne M, Blockmans D, Westhovens R, Roufosse F, Cogan E, Coche E, Nzeuseu Toukap A, et al. A pilot study of mycophenolate mofetil combined to intravenous methylprednisolone pulses and oral low-dose glucocorticoids in severe early systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007 Mar-Apr;25(2):287-92.
  - 18) Liossis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Aug;45(8):1005-8.
  - 19) Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Selva-O'Callaghan A, Solans-Laqué R, Vilardell-Tarrés M. Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2011 Nov;30(11):1393-8.
  - 20) Yilmaz N, Can M, Kocakaya D, Karakurt S, Yavuz S. Two-year experience with mycophenolate mofetil in patients with scleroderma lung disease: a case series. *Int J Rheum Dis.* 2014 Nov;17(8):923-8.
  - 21) Koutroumpas A, Ziogas A, Alexiou I, Barouta G, Sakkas LI. Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2010 Oct;29(10):1167-8.
  - 22) Phillips K, Byrne-Dugan C, Batterson E, Seibold JR. Rapidly progressive fatal interstitial lung disease in a patient with systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009 Apr;5(4):225-8.
  - 23) Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2008 Feb;133(2):455-60.
  - 24) Zamora AC, Wolters PJ, Collard HR, Connolly MK, Elicker BM, Webb WR, et al. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med.* 2008 Jan;102(1):150-5.
  - 25) Tzouvelekis A, Galanopoulos N, Bouros E, Kolios G, Zacharis G, Ntoliou P, et al. Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta-analysis. *Pulm Med.* 2012;2012:143637.

- 26) 高田俊範, 青木亜美, 朝川勝明, 坂上拓郎, 森山寛史, 成田一衛. 本邦の膠原病に伴う間質性肺疾患に対するミコフェノール酸モフェチルの安全性と有効性. 日本呼吸器学会誌(2186-5876)4巻増刊 Page257(2015.03). (要望-19)
- 27) 佐藤裕範, 井上祐三朗, 藤田雄治, 工藤可奈子, 山本健, 山出史也, 山口賢一, 他. 間質性肺炎を合併した若年性全身性強皮症に対して, ミコフェノール酸モフェチル(MMF)を初期治療として選択し, 良好な経過を得た1例. 日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集25回 Page144(2015.10).
- 28) Omair MA, Alahmadi A, Johnson SR. Safety and effectiveness of mycophenolate in systemic sclerosis. A systematic review. PLoS One. 2015 May 1;10(5):e0124205.
- 29) Au K, Khanna D, Clements PJ, Furst DE, Tashkin DP. Current concepts in disease-modifying therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: lessons from clinical trials. Curr Rheumatol Rep. 2009 Apr;11(2):111-9.
- 30) 保田晋助, 河野通仁, 嶋村抄苗, 栗田崇史, 小谷俊雄, 渥美達也. 全身性自己免疫疾患の臓器合併症の予後と免疫治療の進歩. 日本臨床免疫学会会誌(0911-4300)39巻1号 Page8-17(2016.02).
- 31) 桑名正隆. 強皮症. 日本呼吸器学会誌(2186-5876)5巻増刊 Page54(2016.03).
- 32) 分子標的/Bio時代のリウマチ・膠原病治療ストラテジー. 文光堂 2015.
- 33) UpToDate. Treatment and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma). 2017. (要望-14)