

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

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	II-230
	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
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<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。)	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 1) 全身性エリテマトーデス (SLE) 2) 全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎, ヴェゲナ肉芽腫症, 結節性多発動脈炎, Churg-Strauss 症候群, 大動脈炎症候群等), 多発性筋炎/皮膚筋炎, 強皮症, 混合性結合組織病, および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	小児: 通常, ミコフェノール酸 モフェチルとして 1回 300~600mg/m ² を 1日 2回 12時間毎に経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減するが, 2,000mg を上限とする。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <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 } (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 海外からの導入品であり、ライセンス元の Roche 社が開発せず、承認を取得していない効能を国内のみで開発することは非常に困難である。	

<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 checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input 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>治療抵抗性の下記リウマチ性疾患</p> <p>1) 全身性エリテマトーデス (SLE)</p> <p>2) 全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎, ヴェゲナ肉芽腫症, 結節性多発動脈炎, Churg-Strauss 症候群, 大動脈炎症候群等), 多発性筋炎/皮膚筋炎, 強皮症, 混合性結合組織病, および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患</p> <p>上記の疾患は, 重篤性に若干の違いはあると考えられるが, 既に, 先行するシクロホスファミド, アザチオプリンに関する医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において, 「生命に重大な影響がある疾患」に該当すると評価されている。</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>この要望は2つの要望に分けられており, 国内外の位置づけは大きく異なることから, 別々に見解を記述したい。</p> <p>1) 全身性エリテマトーデス (SLE)</p> <p>成人の SLE あるいは類縁疾患であるループス腎炎については, 本薬が欧米において標準治療に位置づけられていることは, 明らかな事実と判断できる。また, そのガイドライン, 教科書, RCT 成績等では, 小児に関する記載は充分ではないものの, 病因, 予後, 治療薬の効果, 安全性等が小児と成人間で異なるものではないと考えられることから, 小児についても, 用法・用量に検討の余地はあるものの, 標準的療法に位置づけられていると考えて差し支えないものと判断できる。</p> <p>2) 全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎, ヴェゲナ肉芽腫症, 結節</p>
---	---

	<p>性多発動脈炎，Churg-Strauss 症候群，大動脈炎症候群等)，多発性筋炎／皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患</p> <p>上記の希少疾患については，海外においても症例数が極めて限定されることから，有用性に関する評価を実施することは困難である。少なくとも本薬が標準療法に位置づけられていると判断可能な資料を見出すことはできず，また，国内に承認を持つ薬剤が他に存在することから，「上記の区分に該当しない」と判断した。</p>
備考	

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

2. 要望内容に係る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		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
仏国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（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</u> <u>み、該当国にチェックし、</u> <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕			
		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）		
	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	<p>米国の Compendia である DRUGDEX に全身性エリテマトーデス及びヴェゲナ肉芽腫症につき、以下のとおり掲載されている¹⁾ため、保険償還されている可能性がある。</p> <p>Systemic lupus erythematosus Efficacy: Adult, Evidence favors efficacy^{*1} Recommendation: Adult, Class IIb^{*2} Strength of Evidence: Adult, Category C^{*3}</p> <p>Wegener's granulomatosis Efficacy: Adult, Evidence favors efficacy^{*1} Recommendation: Adult, Class IIb^{*2} Strength of Evidence: Adult, Category B^{*4}</p> <p>定義 *1：科学的根拠もしくは専門家による当該治療の有効性に関する意見は割れているが、相対的に有効性を支持する意見が強い。 *2：当該治療は有用である可能性があり、少数例では有用性が検証できる。</p>		

		<p>*3：このカテゴリーの科学的根拠は専門家の意見，症例報告等に基づく。</p> <p>*4：このカテゴリーの科学的根拠は，無作為化比較試験成績のメタアナリシス結果に基づいているが，その解析結果の方向性と程度に関しては，個別の試験間で一貫性がない。もしくは登録例数が少数の無作為化試験や試験方法に重大な欠陥（バイアス，脱落率，解析方法に問題があるなど）のある無作為化試験，無作為化されていない試験（コホート試験，症例比較，観察試験など）に基づくものである。</p>
英国	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	
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

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 海外報告

1 MEDLINE (PubMed) にて以下のキーワード検索を実施した。

キーワード：

(1) 小児 SLE：

<検索式> ("lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms] OR "lupus"[All Fields] AND "erythematosus"[All Fields] AND

"systemic"[All Fields]) OR "systemic lupus erythematosus"[All Fields] OR ("systemic"[All Fields] AND "lupus"[All Fields] AND "erythematosus"[All Fields])) AND mycophenolate[All Fields] AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms])) AND "humans"[MeSH Terms]) =#1

#1 AND Clinical trial=#2

< 検索実施日 > 2011/12/12

< 検索 Database > PubMed

< 検索結果 > #1=85 件, #2=17

- (2) 全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎, ヴェゲナ肉芽腫症, 結節性多発動脈炎, Churg-Strauss 症候群, 大動脈炎症候群等), 多発性筋炎/皮膚筋炎, 強皮症, 混合性結合組織病, および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患
*小児要望ではあるが, 希少疾病であるため成人を含めた検索を行った。

< 検索式 > ("systemic vasculitis"[MeSH Terms] OR ("systemic"[All Fields] AND "vasculitis"[All Fields]) OR "systemic vasculitis"[All Fields]) OR (microscopic[All Fields] AND ("systemic vasculitis"[MeSH Terms] OR ("systemic"[All Fields] AND "vasculitis"[All Fields]) OR "systemic vasculitis"[All Fields] OR "polyangitis"[All Fields])) OR ("wegener granulomatosis"[MeSH Terms] OR ("wegener"[All Fields] AND "granulomatosis"[All Fields]) OR "wegener granulomatosis"[All Fields] OR ("wegener's"[All Fields] AND "granulomatosis"[All Fields]) OR "wegener's granulomatosis"[All Fields]) OR ("polyarteritis nodosa"[MeSH Terms] OR ("polyarteritis"[All Fields] AND "nodosa"[All Fields]) OR "polyarteritis nodosa"[All Fields] OR ("periarteritis"[All Fields] AND "nodosa"[All Fields]) OR "periarteritis nodosa"[All Fields]) OR ("churg-strauss syndrome"[MeSH Terms] OR ("churg-strauss"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "churg-strauss syndrome"[All Fields] OR ("churg"[All Fields] AND "strauss"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "churg strauss syndrome"[All Fields]) OR ("takayasu arteritis"[MeSH Terms] OR ("takayasu"[All Fields] AND "arteritis"[All Fields]) OR "takayasu arteritis"[All Fields] OR ("aortitis"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "aortitis syndrome"[All Fields]) OR ("polymyositis"[MeSH Terms] OR "polymyositis"[All Fields]) OR ("dermatomyositis"[MeSH Terms] OR "dermatomyositis"[All Fields]) OR ("scleroderma, systemic"[MeSH Terms] OR ("scleroderma"[All Fields] AND "systemic"[All Fields]) OR "systemic scleroderma"[All Fields] OR ("systemic"[All Fields] AND "scleroderma"[All Fields])) OR ("mixed

connective tissue disease"[MeSH Terms] OR ("mixed"[All Fields] AND "connective"[All Fields] AND "tissue"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "mixed connective tissue disease"[All Fields])) AND *mycophenolate*[All Fields]=#3

#3 AND Clinical trial=#4

<検索実施日>2011/12/12

<検索 Database>PubMed

<検索結果>#3=250, #4=20 件

下記の除外基準と上記 (1), (2) の結果からは, 要望書で示された参考文献に加えるものは無かった。

<除外基準>

- ・ 要望書で引用された文献
- ・ 予備試験 (Pilot study)
- ・ 言語が英語でないもの
- ・ 対象薬がミコフェノール酸モフェチルではないもの
- ・ 総説 (レビュー) であるもの

2) 国内の医薬品文献データベース JAPICDOC にて以下のキーワードで検索を実施した。

(1) <検索式>小児, SLE, ミコフェノール酸, 臨床試験

<検索実施日>2011/12/12

<検索 Database>JAPICDOC+JMEDPLUS

<検索結果>0 件

(2) <検索式> (全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎, ヴェゲナ肉芽腫症, 結節性多発動脈炎, Churg-Strauss 症候群, 大動脈炎症候群等), 多発性筋炎/皮膚筋炎, 強皮症, 混合性結合組織病, および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患), ミコフェノール酸, 臨床試験

<検索実施日>2011/12/12

<検索 Database>JAPICDOC+JMEDPLUS

<検索結果>0 件

上記 (1), (2) の結果からは, 要望書で示された参考文献に加えるものは無かった。

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

1) 追加すべきものはなし。

(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), 2) 特になし。

＜日本における教科書等＞

2) 今日の治療指針 2011年版, メルクマニュアル 18版には, 本薬に関する記載はない。

(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), 2) 追加すべきものはなし。

＜日本におけるガイドライン等＞

1), 2) 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

国内においては, 臨床的有用性の評価が可能な臨床試験は公表されていない。

(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＞

1. 海外における豊富なエビデンス（RCT 成績, レビュー, メタアナリシス, ガイドライン, 教科書等）を総合的に評価すると, 本薬は未承認の状況下にあっても成人の SLE に対する標準療法として広く使用されていることは明らかと考える。特に最近, 国内で承認された従来の標準療法であるシクロホスファミド, アザチオプリンを対照薬とした臨床研究において, それらを凌ぐ効果, 安全性が示されてきていることにより, 本薬は今後も標準療法としての位置づけがさらに浸透するものと考えられる。また, 特定疾患で対象症例数が極めて限られていることから, 小児におけるエビデンスは限定されているものの, 臨床研究の結果としては, 安全性が比較的高く, 効果がある薬剤という評価が多い。さらに本疾患は, 寛解, 再発を繰り返し, 完治させることが困難であるとされていることから, 治療は長期に及ぶことが予想される。小児 SLE に適応を有する薬剤は限られており, それぞれ重篤な副作用を有することから, 本薬の承認が望まれていることは妥当と理解される。
2. 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎, ヴェゲナ肉芽腫症, 結節性多発動脈炎, Churg-Strauss 症候群, 大動脈炎症候群等）, 多発性筋炎／皮膚筋炎, 強皮症, 混合性結合組織病, および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患に対しては, 本薬が既存治療薬より明らかに優れる, もしくは同等であること

を裏付ける臨床成績は乏しく，国内外のガイドライン，教科書等からも，標準治療薬との位置付けはされていないと判断される。また，根本的に，原因，症状等が異なると考えられる多数の疾患に対して，一律な有効性があるかどうかは疑問が残る。

<要望用法・用量について>

1. ループス腎炎に対する本薬の成人の至適投与量については，安全性を容認できる最大用量を投与するという考え方に基づいている。一部の臨床研究では，人種による若干の反応性の違いも報告されているものの，多くの比較試験では，既存治療に比べて，安全性は劣らないか優れているとするものが多く，導入療法としては1日 3000mg，維持療法としては1日 2000mgで適宜増減しながらの使用が容認されているものと考えられる。小児における検討は充分ではないものの，最近国内で承認された小児腎移植の用法・用量である 300～600mg/m² の1日 2回投与の1日量の範囲に多くの臨床研究の用量が含まれていることから，この用量による承認が望ましいと考えられる。
2. 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，結節性多発動脈炎，Churg-Strauss 症候群，大動脈炎症候群等），多発性筋炎／皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患に対する本薬の臨床研究は報告されていないため，記載された用法・用量が妥当なものであるかを判断することは困難である。

<臨床的位置づけについて>

- (1) SLE は，寛解，再燃を繰り返し，治癒させることが困難な疾患である。現在国内で承認されている薬剤としては，シクロホスファミド，アザチオプリン，ステロイド，タクロリムス（国内成人承認のみ），ミゾリビン（国内成人承認のみ）と多くの選択肢があるように見える。しかしながら，何れも発ガン，生殖機能不全，血球減少，成長障害，骨粗しょう症，高脂血症，眼障害，腎毒性等重篤な副作用が高頻度に発生する薬剤であり，海外で標準療法に位置づけられている本薬への期待は高い。特に小児では，ステロイドによる成長障害対策が課題であり，ステロイドの減量，中止等により成長の大幅な改善を図ることが可能である本薬の医療上の有用性は大きいものと考えている。
- (2) 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，結節性多発動脈炎，Churg-Strauss 症候群，大動脈炎症候群等），多発性筋炎／皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患に対する既存の標準治療薬（ステロイド，シクロホスファミド，アザチオプリン等）に対する本薬の有効性を明らかな臨床研究結果は報告されていないので，明確な臨床的位置づけは判断できない。既存の標準薬

の作用が免疫抑制に起因すると考えられていることから、本薬がこれらの疾患に対して有効である可能性はあると推測されるが、明らかにエビデンスが不足している。以上より、これらの疾患については、上記の承認された治療薬がある現状では、何らかの理由により、既承認薬が使用できない場合にのみ、本薬による治療が補助治療薬の選択肢の一つとして検討されると予想される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1. SLE あるいは類縁疾患であるループス腎炎については、NEJM における 4 つの RCT 成績、Harrison's 内科学での推奨等高いエビデンスが示されており、有効性については改めて確認を行う必要はないものと考えられる。また、対象症例数を考慮した場合、小児適応に限定すると、国内においては、科学的な評価を行うことが可能な臨床研究の実施は極めて困難である。また、同様の用量である小児腎移植等で、特別な副作用の発現が見られてないことを考慮した場合、新たな試験を実施する必要性は低いものと判断される。
2. 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、多発性筋炎／皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患については、それぞれ異なる疾患であり、個々の疾患に対する国内症例数は限定されている。従って、薬剤の有用性の評価を可能にするような臨床研究実施は極めて困難であると考えられる。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) DRUGDEX MYCOPHENOLIC ACID Therapeutic Uses