

(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-231 |
| | 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。) | ループス腎炎 |
| | 用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。) | 1日 3,000mg まで、1日 2回 12時間ごと |
| | 備考 (該当する場合はチェックする。) | <input 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) 本剤は海外からの導入品であり、ライセンス元の Roche 社は、今後のループス腎炎の開発意思がない。 近年、海外において全身性エリトマトーデス (SLE) あるいはループス腎炎の薬剤開発は、分子標的薬等の有望とされる候補薬に対し、数多く実施されているが、悉く失敗に終わっている。その理由として、少数かつ不均一な病態を呈する患者集団を対象としていること、 | |

| | |
|---|--|
| | <p>効果判定基準に関するコンセンサスの欠如、前治療や併用薬選択の問題等がある。SLE の診断基準は、指定された診断基準 11 項目について、4 項目以上を充たすというものであり、寛解と再発、長期にわたる静止期と間欠的な再燃または慢性的な非活動性の経過など多彩な臨床病態を呈する。また、ループス腎炎については、病因とされている免疫複合体の糸球体への沈着のパターンにより、さまざまな形態の糸球体腎炎が生じる。組織学的には、メサンギウム細胞増殖などの軽度な異常から、増殖性糸球体腎炎、膜性腎症、硬化性病変といった重症度の高いものまで、多様な病像が観察され、それぞれに対し、薬剤の反応性も異なるとされている。最近、ループス腎炎に対するほぼ唯一の開発治験成功例として、海外において本剤のループス腎炎維持期試験の報告がされたが、全試験期間が約 6 年という長期試験にて、寛解維持をエンドポイントとし、既存標準療法薬に対する優越性が確認されたものである。</p> <p>一方、SLE あるいはループス腎炎に対する治療薬については、依然として高い Unmet Medical Need が存在し、本剤が標準的な教科書や権威あるガイドライン等で推奨されていることより、国内外ともに適応外使用が増加している現状がある。</p> <p>国内において、有効性、安全性、至適投与量の検討を行う治験実施後に承認申請を行う場合、承認取得までに長期間を要すことに加えて、治験不成功の確率をも考慮した場合、必ずしも適応外薬使用問題の解決にはならないと考える。本剤については、海外承認はないものの、国内外の公表文献・成書・総説・教科書・ガイドライン等で使用が推奨されており、有効性・安全性は医学薬学上公知であると判断できるため、公知申請による承認取得により、適応外薬使用問題を解決するのが望ましいと考える。</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 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</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>ループス腎炎は、全身性エリテマトーデス (SLE) の臓器病変の中でも最も高頻度 (約 50%) かつ重篤なもののひとつで、そのコントロールが SLE 患者の予後を決定づける。SLE は多臓器病変を来す疾患であり、適切な治療がおこなわれない場合の生命予後もしくは腎予後は不良である。原疾患および合併症による致死的な臓器病変 (腎不全, 多臓器不全) を来すことから、重篤性の区分は「ア: 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」と判断した。</p> |

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- 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
- 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
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

1) 国内の既存の療法について

ループス腎炎に対する従来からの薬物治療の第一選択薬は SLE に適応を持つステロイドであるが、効果不十分もしくは副作用により治療に難渋する症例が多く存在する。ステロイドによる疾患コントロールができない場合には、血漿交換や各種の免疫抑制剤の併用が行われる。国内で“ループス腎炎”の適応を有する薬剤は、ミゾリビン及びタクロリムスのみである。ミゾリビンは、1990年に“ループス腎炎（持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合に限る。）”を効能・効果として承認されているが、ループス腎炎に対し十分な効果があるとは言い難く、主にステロイドの減量効果を期待して使用される。タクロリムスは、ステロイドだけでは治療困難なループス腎炎患者に対し、有用性が確認されたため、2007年に“ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）”を効能・効果として承認されている。以上の2剤はいずれも国内のみの承認であり、国際的な標準療法とはなっていない。実際の臨床現場では、国際的な標準療法に準じ、シクロホスファミド静注療法（IVC）やアザチオプリンなどの免疫抑制剤が経験的に使用されており、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、シクロホスファミド及びアザチオプリンの SLE に対する要望が出され、公知申請により 2011年に承認されたところである。しかしながら、ステロイドの長期使用や併用される免疫抑制剤の副作用が問題となっており、他の免疫抑制剤よりも比較的副作用の少ないミコフェノール酸 モフェチル（MMF）をループス腎炎の治療に用いることは、医療上の有用性が高いと考える。

2) 欧米における臨床試験及び標準的療法に関する情報

海外では比較的副作用の少ない MMF を使用することにより、ループス腎炎の疾患の生命予後は改善し、患者の QOL の向上にも多大に貢献している。

最新の教科書（Harrison's Principles of Internal Medicine 18ed）におい

| | |
|----|---|
| | <p>て、重症の SLE に対する寛解導入及び維持療法として、MMF の投与が推奨されている他、欧米のガイドラインや Compendia においても、MMF が推奨されている。また、ループス腎炎に対する MMF による治療につき、複数の臨床試験が実施され、レビュー及びメタアナリシスが行われている。特に有用である情報としては、ループス腎炎の寛解導入療法における MMF の IVC との比較試験において、有効性に有意な差は認められず、同等であることが示された。さらに維持期試験では、有効性につき、MMF がアザチオプリンに対して有意である結果が得られている。</p> <p>以上より、「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を踏まえても国内における有用性が期待できる」に該当すると判断した。さらに、維持療法においてアザチプリンに対する優越性が得られていることから、「イ：欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の両方に比べて明らかに優れている」にも該当していると考える。</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

| | | |
|--|---|--|
| 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。) | <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。）</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 | | |
| | <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 | <p>米国の Compendia である DRUGDEX に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>Lupus nephritis</p> <p>Efficacy: Adult, Evidence favors efficacy^{*1}; Pediatric, Evidence favors efficacy^{*1}</p> <p>Recommendation: Adult, Class IIa^{*2}; Pediatric, Class IIa^{*2}</p> <p>Strength of Evidence: Adult, Category B^{*3}; Pediatric, Category B^{*3}</p> <p>定義</p> <p>*1: 科学的根拠もしくは専門家による当該治療の有効</p> | |

| | | |
|----|---------------------------------------|--|
| | | <p>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</p> <p>*2: 当該治療は概ね有用と考えられ、ほとんどの症例で検証可能である</p> <p>*3: 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>

要望書において選定された文献・成書に加え、特に有用であると考えられる海外における臨床試験結果に関する公表文献 1 報を以下のとおり追加する。

Roche 社及び Aspreva 社の共同開発のもと、Vifor Pharma 社(旧 Aspreva Pharmaceuticals)により MMF のループス腎炎患者に対する有効性及び安全性を検証するために実施された国際共同第Ⅲ相臨床試験は、The Aspreva Lupus Management Study (ALMS)と称されている。ALMS 試験は、導入期 ALMS 試験 (MMF の寛解導入の治療効果を IVC とオープンラベルで比較する寛解導入試験, 6 ヶ月) と、維持期 ALMS 試験 (MMF の寛解維持効果をアザチオプリン (以下, AZA) と二重盲検にて比較する維持期試験, 36 ヶ月) の 2 つの治療時期により構成されている。前者が要望書に記載された文献 13 であり、後者が追加する文献にあたる。なお、追加する文献は、要望書に記載されている「2010 アメリカ移植学会における企業主導治験報告 (ループス腎炎維持期) Aspreva Lupus Management Study (ALMS): Maintenance Results.」が論文化されたものである。

<海外における臨床試験等>

1) Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis.²⁾

方法：導入期 ALMS 試験において MMF 又は IVC により臨床反応が認められた、12 歳~75 歳の Class III, IV 及び V のループス腎炎患者を対象に、MMF (2g/日) 及び AZA (2mg/kg/日) の第Ⅲ相、二重盲検無作為比較試験が行われた。症例は最大 10mg/日のプレドニゾロン相当のステロイド併用が許された。主要評価項目 (効果) は、治療失敗 (死亡, 末期腎疾患, 持続的な血清クレアチニン値の 2 倍以上の増加, 腎フレア (尿蛋白あるいは腎炎), ループス腎炎の増悪・再燃に対する救済治療の要求) までの期間とした。副次評価項目は、前記の各イベントまでの期間と有害事象とした。

結果：MMF 群 116 例, AZA 群 111 例の計 227 例の症例が登録された。MMF 群は AZA 群に対し、主要評価項目である治療失敗までの期間において有意に優れていた (P=0.003)。さらに、副次評価項目である腎フレア, 救済治療までの期間の項目について、MMF 群は AZA 群に対し、有意に優れていた (P<0.05)。治療失敗例は MMF 群で 16.4% (19/116 例), AZA 群で 32.4% (36/111 例) であった。重篤な有害事象の発生頻度は、MMF 群で 23.5%, AZA 群で 33.3% であった (P=0.11)。有害事象による中止例は、MMF 群で 25.2%, AZA 群で 39.6% であった (P=0.02)。

結論：MMF 又は IVC 寛解導入療法により臨床反応が認められたループス腎

炎患者に対し、腎臓の反応維持及び再燃の予防において、MMF 群は AZA 群と比較して有意に優れていた。

<日本における臨床試験等>
無し。

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

要望書において選定された報告に追加すべき事項無し。

(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>
要望書において選定された記載に追加すべき事項無し。

<日本における教科書等>
要望書において選定された記載に追加すべき事項無し。

(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>
要望書において選定された記載に追加すべき事項無し。

<日本におけるガイドライン等>
無し。

(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

要望書の記載に追加すべき事項無し。

(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）から（5）に示した豊富なエビデンス、レビュー、メタアナリシス、及びガイドライン等を総合的に評価すると、海外において未承認の状況下にあってもループス腎炎に対する標準療法として MMF は国内外で広く使用されていると言える。

国内の臨床試験に関する報告は無いが、これまでに得られている MMF の薬物動態試験成績から、MMF の免疫抑制作用は民族的要因による影響を受けにくいことが確認されていることから、日本人のループス腎炎患者における MMF の効果は十分に期待できる。また、国内においてもループス腎炎に適応外使用し有効であったとの報告がなされている。以上より、比較的副作用の少ない MMF のループス腎炎に対する適応を国内において取得することは、有用であ

ると考えられることから、本要望は妥当なものであると考える。

効能・効果の具体的な記載については、本剤はステロイド剤による標準治療で効果不十分である患者に対し投与されることから、ループス腎炎の適応を有する既存薬の効能・効果の記載を考慮し、「ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分，又は副作用により困難な場合）」とするのが適切であると考え

<要望用法・用量について>

要望の用法・用量は「1日 3000mg まで，1日 2回 12時間ごと（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ることが望ましい）」とされている。（1）から（5）に示された海外における臨床試験及び国内外の教科書・ガイドライン等における記載，並びに MMF の国内における既存の承認用量を踏まえると，要望の用法・用量は妥当であると考え

ループス腎炎に対する基本用量は，最大用量を投与すべきとして要望書のとおり導入療法として1回 1500mg を1日 2回（3000mg/日），維持療法として1回 1000mg を1日 2回（2000mg/日）であると考えられることもできる。しかしながら，実診療における用法・用量の具体的な記載に関しては，臨床現場において年齢，症状，併用される薬剤により，医師の裁量で MMF の用量を増減することが見込まれること及び（3）において1回 500mg からの投与を推奨する教科書があることを考慮し，さらに幅を持って設定すべきと考える。幅の設定については，MMF の既承認効能に対する用法・用量も参考にし，「通常，成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回 500~1500 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。」と記載するのが適切であると考え

<臨床的位置づけについて>

ループス腎炎に対する従来からの薬物治療の第一選択薬は SLE に適応を持つステロイドであるが，ステロイドによる疾患コントロールができない場合には，血漿交換や各種の免疫抑制剤の併用が行われる。国内で“ループス腎炎”の適応を有する薬剤として，ミゾリビン及びタクロリムスがあるが，いずれも国内のみの承認であり，国際的な標準療法とはなっていない。実際の臨床現場では，国際的な標準療法に準じ，シクロホスファミド静注療法（IVC）やアザチオプリンなどの免疫抑制剤が経験的に使用されており，シクロホスファミド及びアザチオプリンの SLE の適応は，公知申請により 2011 年に承認されたところである。これら 2 剤の SLE の承認取得により，国内においても国際的標準療法が行える状況にはあるが，シクロホスファミドについては生殖機能不全等の重篤な副作用が問題となっており，アザチオプリンについては病態再燃のリスクがあり，最適な治療方法とは言い難い。同じく海外において標準的に使用

されている MMF は、他の免疫抑制剤よりも比較的副作用が少なく、さらにステロイド剤の減量が期待できることから、患者の QOL に大きく貢献できる。MMF の臨床的位置づけとしては、ステロイド療法で効果不十分なループス腎炎患者に対し、ステロイドと併用する免疫抑制剤の第一選択薬として位置づけられると考えている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 3(6)に示したように、海外において豊富なエビデンスがあること、日本人のループス腎炎患者における MMF の効果が十分に期待できること、ループス腎炎患者数が限られている国内での追加試験で現状以上のエビデンスとなる有用な結果が得られる可能性が低いこと等を考慮すると、日本人で追加の臨床試験を行う必要はなく、公知申請が可能と考える。また、要望されている用法・用量は、既存の効能に対する承認用量の範囲内であり、腎移植に関する再審査結果も得られていることから、安全性は確立されている。以上より、新たに実施すべき試験は無いと考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) DRUGDEX MYCOPHENOLIC ACID Therapeutic Uses

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.