

(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-233
	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。)	1) ステロイド全身投与に抵抗性のぶどう膜炎，強膜炎の治療 2) ステロイドの全身副作用によりステロイドの治療継続が困難なぶどう膜炎，強膜炎の治療。
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常成人には1回1000mgを1日2回12時間毎に食後内服投与
	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) 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。 また、後述するとおり適応疾病の重篤性は日常生活に影響を及ぼすものであるとしても、医療上の有用性の基準のア、イ、ウには該当	

	せず、現時点で開発に着手することは困難である。
「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>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 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 checked="" 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>ステロイド治療に抵抗性を示すぶどう膜炎では遷延する眼内炎症により続発性緑内障による視神経萎縮、網膜黄斑部の萎縮性変化の結果、不可逆的な組織障害を生じることによって著しい視機能障害を生じることが多い。ステロイド治療に抵抗性を示す強膜炎の場合、慢性的な炎症により強膜の菲薄化が進行し、重症例では眼球の形態の維持が困難となり、眼球摘出に至る症例もある。</p> <p>一方で、ステロイド治療に反応性を示すものの、長期間の投与による全身の重篤な副作用（骨折、感染症、胃・腸管の穿孔など）により日常生活に著しい影響を及ぼすこともある。</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>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</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>ぶどう膜炎の原因は、細菌、真菌（カビ）、ウイルス、寄生虫などによる感染症が約 15%、自己免疫病などの全身の病気（ベーチェット病、サルコイドーシス、原田病など）が約 30%、その他に外傷や悪性腫瘍も少数あるが、約半数は原因が特定できない、いわゆる「同定不能のぶどう膜炎」である。多くのぶどう膜炎の原因は不明であることから眼炎症に対する抗炎症療法と合併症予防が中心となり、三大ぶどう膜炎のベーチェット病、サルコイドーシス、原田病など、ぶどう膜炎の種類や重症度によって治療法や治療の程度は異なるが、第一選択薬は副腎皮質ステロイド薬である。</p> <p>ステロイド治療に抵抗性を示す場合や、ステロイド治療に反応性を示すものの、長期間の投与による全身の重篤な副作用（骨折、感染症、胃・腸管の穿孔など）が起きる場合は、免疫抑制剤が使用される。</p> <p>米国ガイドライン（American Journal of Ophthalmology, 要望書文献 1）では、ベーチェット病によるぶどう膜炎については、免疫抑制剤治療とし</p>

	<p>て、アザチオプリン、シクロスポリン、クロラムブシル、シクロホフオスファミドが推奨されており、ベーチェット病以外のぶどう膜炎については、最も頻繁に使用される免疫抑制剤として、シクロスポリンが挙げられている。また、強膜炎については、シクロホフオスファミドが推奨されており、シクロホフオスファミドの副作用により使用が困難な場合は、クロラムブシルによる代替が有効であるとしている。</p> <p>上記ガイドラインでは、免疫抑制剤全般の使用は有効としているものの、具体的な免疫抑制剤として、シクロスポリン、アザチオプリン、シクロホスファミド、クロラムブシルが推奨されており、ミコフェノール酸 モフェチルは第一選択薬とは位置付けられていない。このことから、医療上の有用性はア、イ、ウのいずれにも該当せず、「上記基準に該当しない」に当たると判断した。</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	
	<p>要望書には、上記 6 カ国全てにチェックが入っているが、当該効能については、いずれの国においても承認されていない。</p>	
<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	
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		
	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
	<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、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 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に下線）	
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 にぶどう膜炎、強膜炎につき、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>Uveitis Efficacy: Adult, Evidence favors efficacy^{*1} Recommendation: Adult, Class III^{*2} Strength of Evidence: Adult, Category C^{*3}</p> <p>Scleritis Efficacy: Adult, Evidence is inconclusive^{*4} Recommendation: Adult, Class III^{*2} Strength of Evidence: Adult, Category B^{*5}</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: 当該治療は有用ではなく, 治療を行うべきではない</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: 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, 相対的に有効性に否定的な意見が強い</p> <p>*5: 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>

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: crinical trial, mycophenolate, uveitis

#2: crinical trial, mycophenolate, scleritis

<検索実施日>2011/12/14

<検索 Database>PubMed

<検索結果>#1=12 件, #2=3 件

下記の除外基準と上記の結果からは、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) 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) 追加すべきものはなし。

<日本における教科書等>

1) なし

(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>

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) 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

1)

(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>

臨床試験や教科書・ガイドライン等から判断すると、本剤はステロイド抵抗性のぶどう膜炎や強膜炎の第一選択薬とは位置付けられていないものの、寛解導入やステロイド使用量の減量等、本疾患に対して一定の効果があると考えられ、他の免疫抑制剤に比べて副作用が少ない可能性も示されているため、他の免疫抑制剤が使えない場合や長期に使用する場合にベネフィットが高いと考えられる。したがって本要望の妥当性は理解できる。

なお、効能・効果は米国 DRUGDEX に記載されている「ステロイド治療に抵抗する（非感染性）ぶどう膜炎，強膜炎」が適切と考える。

<要望用法・用量について>

要望書では「1回 1,000mg を 1日 2回 12時間毎に食後経口投与する」とされているが、（1）から（5）に示された臨床試験及び教科書・ガイドライン等における記載，並びに MMF の本邦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られる。

<臨床的位置づけについて>

非感染性ぶどう膜炎や原因不明のぶどう膜炎，強膜炎に対しては，通常ステロイド局所治療で効果がみられない場合，ステロイド全身治療を行うことが多い。しかしステロイド全身治療を行っても治療効果のみられないステロイド抵抗性のぶどう膜炎・強膜炎に対して，また，ステロイド全身治療により眼炎症はコントロールされるものの，それによる副作用によってステロイドの減量・中止が望まれるような場合，免疫抑制剤が導入される。

免疫抑制剤の第一選択薬としてガイドラインではシクロスポリン，アザチオプリン，シクロホスファミド，クロラムブシルが推奨されているが，副作用等によりそれらの薬剤が使えない場合の選択肢として本剤は位置付けられると考

える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

非感染性の活動性ぶどう膜炎と診断され、ステロイド経口剤による治療を1ヶ月以上実施しているにも関わらず、片眼、または両眼の疾患活動性を有する患者を対象として、ステロイドにMMFの上乗せあり、なし群を設定し、疾患活動性の低下の有無と、ステロイドの投与量の減量効果を評価する臨床試験が案として考えられる。

5. 備考

<その他>

1) なし

6. 参考文献一覧

1) DRUGDEX MYCOPHENOLIC ACID Therapeutic Uses