

(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-234.1, II-234.2
	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。)	小児期発症ネフローゼ症候群 (頻回再発型)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	小児：600～1,200 mg/m ² (分 2) 《上限 2,000 mg/日》
	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) 本剤は、海外からの導入品であり、ライセンス元の Roche 社は開発を行っていない。 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り、医療上の有用性の基準はウに該当すると考えるが、以下の理由により、現時点で国内において臨床試験を実施することは困難である。 国内の新規発症頻回再発型ネフローゼ症候群は、年間 400 例程度と算出されている。また、頻回再発型ネフローゼ症候群に対しては、現在、シクロス	

	<p>ポリン（既承認）、シクロフォスファミド、ミゾリピンが標準療法とされていること、病的には微少糸球体変化、巣状分節性糸球体硬化症、びまん性メサンギウム増殖性等に分類される複数の疾患を含む症候群であること、さらに小児症例の年齢、体格の多様性等を考慮した場合、国内小児患者に対する本薬の有効性、安全性、至適投与量を確実に検証可能な臨床研究の実施は、極めて困難と判断している。</p> <p>本薬については、海外承認はないものの、米国ガイドラインを含む公表された臨床試験成績からは、標準的な治療オプションの一つとして位置付けられており、有効性・安全性は医学薬学上公知であると判断できる。国内における薬事承認を取得する場合は、公知申請による承認取得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 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 （上記に分類した根拠）</p> <p>小児ネフローゼ症候群は、わが国では、1年間に約1000～1300人が新規発症例として小児慢性特定疾患治療研究事業に報告され、発症頻度は1年間に小児10万人に5人である。その多くは光学顕微鏡所見でほとんど変化がない微小変化型に分類され、その原因はいまだに不明である。</p> <p>小児ネフローゼ症候群は、2～6歳の乳幼児期に好発する。第一選択薬であるステロイド薬の反応性によって病型が定義される。約90%を占めるステロイド感受性ネフローゼ症候群は、ステロイド薬により寛解するが、治療中止後2年間で患児の約70%が再発をおこし、約40～50%が年間あたり4回以上の再発を繰り返す「頻回再発型」やステロイド薬の減量や中止に伴い再発する「ステロイド依存性」に移行する。「頻回再発型・ステロイド依存性」は、再発を繰り返すため、ステロイド薬に加え免疫抑制剤治療を行う。残りの約10%はステロイド薬により寛解しない「ステロイド抵抗性」で、免疫抑制剤治療に反応しないと末期腎不全となる可能性が高い。</p> <p>小児患者は、通院や入院治療を要し休校等が増え、ステロイド薬や免疫抑制剤による副作用の出現など、日常生活に大きな影響を受ける。小児ネフローゼ症候群は、全体の約20～30%が成人期まで持ち越すことが知られており、小児患者は長期にわたり日常生活に影響を受け続ける。</p> <p>以上より、本疾患は、ウの「その他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>

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)

小児ネフローゼ症候群の第1選択薬は経口ステロイド薬で、ステロイド薬の反応性によって病型が定義される。小児ネフローゼ症候群の約90%は、ステロイド薬により速やかに寛解するステロイド感受性ネフローゼ症候群である。ステロイド感受性ネフローゼ症候群のうち約40~50%が比較的短期間に再発を繰り返す「頻回再発型」やステロイド薬の減量や中止に伴い再発する「ステロイド依存性」に移行する。「ステロイド依存性」は、「頻回再発型」のなかでより疾患活動性が高いものである。「頻回再発型・ステロイド依存性」は再発を繰り返し、成人期までに持ち越すことが知られている。

残りの約10%はステロイド薬により寛解しない「ステロイド抵抗性」で、免疫抑制剤治療に反応しないと末期腎不全となる可能性が高い。

小児頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群になると、再発するたびに大量のステロイド薬が投与され、成長障害、骨粗鬆症、高血圧、白内障、緑内障、糖尿病、中心性肥満、感染症、消化管潰瘍、精神障害、副腎機能不全などステロイド薬による副作用が問題となる。よって、長期間の寛解と副腎皮質ステロイド薬からの離脱と減量を目的として免疫抑制剤治療が行われる。

2005年日本小児腎臓病学会の薬物治療ガイドライン(要望書文献1)では、免疫抑制剤治療として、シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリビンが推奨されているが、国内で小児ネフローゼ症候群の治療薬として承認されている薬剤は、シクロスポリンとシクロホスファミドであり、学会から要望された小児ネフローゼ症候群(頻回再発型)を取得しているのはシクロスポリンのみである。

2009年日本腎臓病学会のエビデンスに基づくCKD診療ガイドライン(本書文献3)や平成22年度に厚生労働省の腎・泌尿器系疾患調査研究班(進行性腎障害)が実施した調査報告書(本書文献4)では、免疫抑制剤治療として、シクロスポリン(承認取得済)、シクロホスファミド(承認取得済)が推奨されている。ミコフェノール酸 モフェチル(以下、本薬)は、ネフローゼ症候群に対しては、これら国内ガイドラインでは記載されておらず、標準治療としては位置付けられていないと考えられる。

一方、海外では、米國小児科学会ガイドライン(要望書文献3)において、

頻回再発型及びステロイド依存性に対してプレドニゾロン、シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムスと並び、本薬は治療オプションの一つとして位置付けられている。

また、既存の標準治療薬との比較試験においては、シクロスポリンとの比較試験（要望書文献5）の報告があり、主要評価項目であるGFRのベースラインからの変化量は、本薬投与群の方が有意に改善している。また、同報告では本薬投与群の再発率が若干高いという結果は得られているものの、両群における有意差はなく、安全性においてはシクロスポリンよりも優れると評価されていることから、本薬の有用性はシクロスポリンと同等かそれ以上と考えられる。

なお、国内で実施されたシクロスポリン耐性難治性ネフローゼ症候群に対する検討において、本薬投与により、投与前より有意に再発率や併用ステロイド投与量を減量できたとの報告（本書文献2）もあることから、既存治療で効果が認められなくなった症例においても、本薬は有用な治療オプションになり得ると考える。

更に、Cochrane 計画により実施されたシステマティックレビューの評価（要望書文献7）においては、ステロイド単独治療より優れると評価されたのはシクロホスファミド、シクロスポリン、クロラムブシル、レバミゾールであり、本薬は特段評価されていなかった。しかしながら、一方で、ステロイド依存性ネフローゼ症候群において、本薬を併用することでステロイドの併用投与量を減量することが可能であるとの報告（本書文献1）もあり、ステロイドと本薬の併用療法としては、有用な治療オプションになり得ると考える。

小児においてステロイドを長期間投与することは、その副作用を考えた場合に治療継続が困難となるケースがあり、他の免疫抑制剤との併用によるステロイドの減量もしくは免疫抑制剤への切り替えが行われる。他の免疫抑制剤による副作用や効果が認められず治療継続が困難となるケースもあることを踏まえると、免疫抑制剤との併用もしくは切り替えオプションは多いことが望ましい。安全性という観点で検討すると、選択的にリンパ球の合成阻害作用を有する本薬は、他の免疫抑制剤とは作用機序が異なっており、薬理学的作用から骨髄抑制が類薬よりも少ないという利点があり、類薬と比較して小児患者には使いやすいと考えられる。また、本邦で小児ネフローゼ症候群（頻回再発型）に適応を有する薬剤は、シクロスポリン1剤のみであることを考慮すれば、小児への治療選択肢拡大という意味では重要な治療オプションの一つと考える。

以上より、最新の科学的知見において、本薬が要望効能・効果に対し、既存治療薬より明らかに優れることを裏付ける臨床成績はないものの、米国ガイドラインを含む公表された臨床試験成績からは、標準的な治療オプション

	の一つとして位置付けられており、小児適応における治療オプションを増やす上では、医療上の有用性は、ウの「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る。」に該当すると判断した。
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	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名 (企業名)	承認なし
効能・効果			
用法・用量			
備考			

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。)

米国 英国 独国 仏国 加国 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	<p>ガイドライン名 Management of Childhood Onset Nephrotic Syndrome (米小児科学会) (要望書文献 3)</p>
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 小児期ネフローゼ症候群の初回治療 初回再発時又は稀再発時の治療 <u>頻回再発型ネフローゼ症候群</u> <u>ステロイド依存性ネフローゼ症候群</u> <u>ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群</u>
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 小児期ネフローゼ症候群の初回治療 プレドニゾロン 2mg/kg/day, 6週間(最大 60mg), その後, プレドニゾロン 1.5mg/kg を隔日投与で6週間(最大 40mg), ステロイドの漸減はこの初回治療が終了するまで必要ではない。 初回再発時又は稀再発時の治療 プレドニゾロン 2mg/kg/day を尿蛋白検査が陰性もしくは3日間連続微量となるまで投与, その後, プレドニゾロン 1.5mg/kg を隔日投与で4週間 <u>頻回再発型ネフローゼ症候群</u> <u>プレドニゾロン 2mg/kg/dayを尿蛋白が3日間正常化するまで投与, 1.5mg/kgを隔日投与で4週間, その後, 2ヵ月以上 0.5mg/kg隔日投与で漸減(全体として3~4ヵ月間), プレドニゾロン 2mg/kgで寛解が得られた期間の投与開始時標準体重に基づき, 経口シクロホスファミドを 2mg/kg/day, 12週間(累積投与量 168mg/kg), プレドニゾロン 1.5mg/kg隔日投与で4週間, ミコフェノール酸 モフェチルを 25~36mg/kg/day(最大 2g/day)を2回に分割し1~2年間, プレドニゾロンの漸減を行いながら投与, そして, シクロスポリンを 3~5mg/kg/dayを2回に分割して平均3~5年間投与。</u> <u>ステロイド依存性ネフローゼ症候群</u> <u>グルココルチコイドは, ステロイドの強い毒性を認めなければ有用である。二次的治療としては, リスク/ベネフィット比を考慮の上, 選択</u>

		<p>すべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シクロスポリン：3～5mg/kg/dayを2回に分割投与 ・タクロリムス：0.05～0.1mg/kg/dayを2回に分割投与 ・ミコフェノール酸 モフェチル：24～36mg/kg/dayもしくは1200mg/m²/dayを2回分割投与（最大2g/day） <p>5. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 腎生検を実施し，腎臓組織学的所見に基づき適切な治療レジメンを考慮し，最適な支持療法を行う。</p>
	ガイドラインの根拠文	Hogg RJ et al. Mycophanolate mofetil in children with frequent relapsing nephritic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol.2006 ; 1 : 1173-78. (要望書文献4)
	備考	DRUGDEX に記載あり。(エビデンスレベル B)
英国	ガイドライン名	不明
	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文	
	備考	保険償還されない
独国	ガイドライン名	不明
	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	保険償還されない

	仏国	ガイドライ ン名	不明
		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	保険償還されない
	加国	ガイドライ ン名	不明
		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	保険償還されない
	豪州	ガイドライ ン名	不明
		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	保険償還されない

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>

要望書に記載された文献検索結果に再現性を認めなかった為，以下の検索を実施し，精査した上で，要望書には記載されていない臨床試験について概説する。

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) <検索式>(child or children or pediatrics or infant) and mycophenolate and nephrotic syndrome and randomized control trial
 <検索実施日>2011/12/12
 <検索 Database>PubMed
 <検索結果>3 件
- (2) <検索式> (child or children or pediatrics or infant) and mycophenolate and nephrotic syndrome and clinical trial
 <検索実施日>2011/11/22
 <検索 Database>PubMed
 <検索結果>24 件

上記 (1) のうち，1 件はコクランのレビュー文献であり，要望書文献 7 及び本書 3. (2) で引用した。残り 2 件のうち 1 件は，要望書の文献 5 と同一であり，残り 1 件は難治性ネフローゼ症候群に対するシクロスポリンの有効性と安全性を検討したシステマティックレビュー（言語：中国語）であるため，除外した。

以上より，ネフローゼ症候群に対する本薬の臨床効果を検討した RCT は検索されなかった。

上記 (2) のうち，下記の除外基準に従い文献を精査し，要望書では引用されていないインドにおける小児ネフローゼ症候群（ステロイド依存性）に対する本薬によるステロイドの減量効果について検討した 1 件を引用した。

<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
- ・対象疾患がネフローゼ症候群のうち、要望内容であるステロイド依存性を含む頻回再発型でないもの
- ・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, ネフローゼ, mycophenolate, 臨床試験

<検索実施日>2011/11/28

<検索 Database>JAPICDOC

<検索結果>0 件

(2) <検索式>小児, ネフローゼ, mycophenolate

<検索実施日>2011/11/28

<検索 Database>JAPICDOC

<検索結果>34 件

上記 (1) より, 国内では小児ネフローゼ症候群に対する本薬の臨床効果を検討した臨床試験の報告はヒットしなかった。

上記 (2) のうち, 総説や症例報告を除き, シクロスポリン耐性難治性小児ネフローゼ症候群に対する本薬の治療を評価した臨床試験の報告 1 件を引用した。

<海外における臨床試験等>

1) Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC.

Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22(12): 2059-65.¹⁾

目的・対象	<p>ステロイド依存性ネフローゼ症候群の小児患者に対するミコフェノール酸 モフェチルとステロイド治療において, 再発率とステロイドの減量効果 (累積投与量の比較) を評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ステロイド依存性ネフローゼ症候群 (以下, SDNS) の小児患者 42 例 (男児 27 例, 女児 15 例, 年齢幅: 生後 13 ヶ月~92 ヶ月) ・前治療歴: レバミゾール 35 例, シクロホスファミド 37 例
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ミコフェノール酸 モフェチル (以下, MMF) 20~25mg/kg/day を, 1 日 2 回分割投与, 投与剤型, 投与経路は記載なし ・MMF 平均投与量: 26.5 (範囲: 16.6~31.3) mg/kg/day ・MMF 平均投与期間: 14.3 (範囲: 6~45) ヶ月 ・プレドニゾロンは, 寛解が得られるまで 2mg/kg/day 投与, その後, 1.5mg/kg/day を 4 週間隔日投与, 続けて 0.3~0.5mg/kg ずつ漸減し隔日投与

	<ul style="list-style-type: none"> 再発した場合は、MMF の投与は中止し、プレドニゾロンを連日投与 消化器症状を有する場合のみ、ラニチジンまたは制酸剤を投与
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目：MMF 投与前後 6 ヶ月毎の再発率 二次評価項目：MMF 投与前後のプレドニゾロン累積投与量の比較，他 解析方法：mean (95%信頼区間)，分散分析 (ANOVA)，カイ二乗検定で $P<0.05$ を有意差ありとする。
有効性評価	<ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目である，6 ヶ月毎の再発率は MMF 投与前 3.0，MMF 投与後 0.9 (投与 6 ヶ月) →0.7 (投与 6～12 ヶ月) →0.3 (投与 12～18 ヶ月) と有意 ($P<0.001$) に減少した。 二次評価項目である，MMF 投与前後のプレドニゾロン累積投与量の比較においては，MMF 投与前のプレドニゾロン 0.6mg/kg/day から，MMF 投与期間中 0.3mg/kg/day まで有意 ($P<0.001$) に減量できた。
安全性評価	<ul style="list-style-type: none"> MMF 投与前よりクッシング症候群 (9 例)，高血圧と男性型多毛症 (各 6 例)，白内障 (4 例) 開放隅角緑内障 (1 例) を認めていた。 MMF 投与後も，ステロイドによる副作用は認めたものの，下痢，嘔吐，血液学的検査値異常及び腎機能障害は認めなかった。 ラニチジンによる一過性の腹痛が 9 例に，A 型肝炎，淋菌性腹膜炎，蜂巣炎，伝染性軟属腫による皮膚病変の増悪が各 1 例に認められた。
結論	SDNS に対する MMF とプレドニゾロン漸減隔日投与は有効かつ安全であり，12 ヶ月以上の治療が可能である。

< 日本における臨床試験等 >

Okada M, Sugimoto K, Yagi K, Yanagida H, Tabata N, Takemura T.

Mycophenolate mofetil therapy for children with intractable nephrotic syndrome. *Pediatr Int.* 2007; 49(6): 933-7.²⁾

目的・対象	<p>シクロスポリン (以下，CyA) 耐性難治性ネフローゼ症候群の小児患者に対するミコフェノール酸モフェチルの治療を評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> シクロスポリン耐性の頻回再発型 (以下，FRNS)：11 例，ステロイド抵抗型 (以下，SRNS)：1 例 FRNS 小児患者 11 例 (男：7 例，女：4 例，年齢幅：10～22 歳) SRNS 小児患者 1 例 (女，15 歳)
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ミコフェノール酸 モフェチル (以下，MMF) 750～1000mg/m² を 1 日 2 回分割経口投与 (平均投与量：940mg/m²/day)，投与剤型，投与経路は記載なし MMF 投与直前まで，プレドニゾロン及び CyA を投与 MMF 投与開始後，プレドニゾロンは減量または中止 MMF の副作用 (消化管潰瘍または消化管出血) 予防として，H₂-blocker を投与。但し，問題がない場合は投与を中止。
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> FRNS においては，MMF 投与前後 1 年間の再発率，並びに MMF 投

	<p>与前後のプレドニゾロンの投与量を比較</p> <ul style="list-style-type: none"> ・SRNS においては、対象症例が1例のみであり、完全寛解までの経過を観察。 ・解析方法：Student's paired <i>t</i>-test, $P < 0.05$ を有意差ありとする。結果は mean±SE で表記する。
有効性評価	<ul style="list-style-type: none"> ・FRNS においては、MMF 投与後の方が、MMF 投与前よりも有意 ($P < 0.05$) に再発率が低かった。また、MMF 投与 6～12 カ月後のプレドニゾロン投与量は、MMF 投与前より有意 ($P < 0.05$) に少なかった。 ・SRNS においては、15 歳女性患者 (2 歳時に SRNS と診断) は MMF 投与後、完全寛解となった。
安全性評価	白血球減少症や重度な感染症等の重篤な有害事象はなし
結論	MMF は CyA 耐性の FRNS 及び CyA 耐性の SRNS に有用である。

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

コクラン共同計画によって作成された, The Cochrane Library

(<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>) より, システマティックレビューについて以下の検索を実施した。

<検索式>nephritic syndrome, mycophenolate

<検索実施日>2011/11/29

<検索 Database>The Cochrane Library

<検索結果>2 件

上記検索結果のうち1件は, 成人のネフローゼ症候群に関するシステマティックレビューであった。残り1件 (Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD002290. DOI:

10.1002/14651858.CD002290.pub3) は, 小児のネフローゼ症候群に関するシステマティックレビューであったが, 要望書文献7と同一であった。

このレビューでは26の臨床試験における小児1173例を対象に非ステロイド治療の評価がされており, 主要評価結果として, シクロホスファミド (RR0.44, 95%CI0.26-0.73) とクロラムブシル (RR0.15, 95%CI0.02-0.95) は, ステロイド単独投与と比較して, 6～12カ月後の再発率が有意に低く, シクロスポリンの有効性はシクロホスファミド (RR1.07, 95%CI0.48-2.35) やクロラムブシル (RR0.82, 95%CI0.44-1.53) と同等であり, レバミゾール (RR0.43, 95%CI0.27-0.68) はステロイド単独投与よりも効果が高いと評価されている。

本薬については, 再発のリスクはシクロスポリンと相違がない (RR5.00, 95%CI 0.68-36.66) が, CIの幅が大きく, 年間再発率は本薬が0.75/year, シクロスポリンが0.08/year であり, 本薬の方が再発率は高い。ミゾリビンやアザチオプリンについては, 維持期間中のステロイド単独投与やプラセボよりも効果は低いとされている。

コクランレビューにおいては、小児のネフローゼ症候群に対する非ステロイド治療としては、再発リスクを減少させるという観点から、シクロホスファミドとクロラムブシル、シクロスポリン、レバミゾールがステロイド単独投与よりも優れると結論している。

(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>

要望書では、Pediatric Nephrology (2009年) Springer (小児腎臓病学でもっとも権威のある教科書) について記載されているが、特に補足はない。

<日本における教科書等>

1) 記載なし

「今日の治療プレミアム WEB」*において、小児ネフローゼ症候群に関する治療指針を検索したが、薬物治療の標準は、ステロイド、シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリビン (適応外) であり、本薬は標準治療として記載されていなかった。

*収載図書

- 今日の治療指針 2011年版, 2010年版
- 治療薬マニュアル 2011
- 今日の整形外科治療指針 第6版
- 救急マニュアル 第3版
- 内科診断学 第2版
- 臨床中毒学
- 今日の診断指針 第6版
- 今日の小児治療指針 第14版
- 臨床検査データブック 2010-2011
- 新臨床内科学 第9版
- 今日の皮膚疾患治療指針 第3版
- 医学書院 医学大辞典 第2版

(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>

要望書では、米国小児科学会ガイドライン (Pediatrics, 2009. <http://pediatrics.aappublications.org/content/124/2/747.full.pdf+html>) (要望書文献3) が記載されているが、特に補足はない。

<日本におけるガイドライン等>

要望書では、2005年小児腎臓病学会特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版 (<http://www.jspn.jp/pdf/0505guideline.pdf>) (要望書文献1) が記載されているが、日本ではこれ以外に、成人を対象とした「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009:

ネフローゼ症候群」(日本腎臓病学会)というガイドラインがあり、また、難病情報センターにおいては、難治性ネフローゼ症候群の診断・治療指針が公開されており、情報提供元である厚生労働省の腎・泌尿器系疾患調査研究班(進行性腎障害)の調査報告書も公開されているが、いずれの情報においても、本薬は標準治療として記載されていなかった。

1)「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2009:ネフローゼ症候群」(日本腎臓病学会)³⁾ (http://www.jsn.or.jp/ckd/ckd2009_764.php)

第10章ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群について、病型毎に特発性膜性腎症、一次性巣状分節性糸球体硬化症の治療原則と免疫抑制療法について、根拠データのグレードと臨床使用の推奨レベルを検討し、更に、ステートメントのグレードの決定において、一般的理解が得られ、しかし裏付けの論文がない場合は“コンセンサス”にとどめた上で、治療指針が記載されている。

ここで推奨されている治療薬剤は、ステロイド療法とシクロホスファミド、シクロスポリンであり、本薬は標準治療としては位置付けられていない。

2)平成22年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査報告書:ネフローゼ症候群診断指針,日腎会誌 2011;53(2):78-122.⁴⁾

(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/312>)

調査報告書においては、ネフローゼ症候群の診断基準の他、治療指針も紹介されており、微小変化型、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症の治療については、治療アルゴリズムが作成されているが、本薬は標準治療としては位置付けられていない。

本薬については、ネフローゼ症候群に対する有効性について、欧米では、ループス腎炎や抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎の寛解導入、維持に有効とされている。また、膜性腎症(MN)、一次性ネフローゼ症候群の微小変化型(MCNS)、膜性増殖性分節性糸球体硬化症(FSGS)での有効性も単発的に報告されているが、基本的にシクロスポリンやシクロホスファミドが継続できない例に使用されることが多い。使用にあたっては、欧米で0.5~2g/dayを数カ月間使用されるが、わが国での腎疾患に対する投与法は確立されておらず、本薬の薬物動態は個体間変動が大きいと、血中濃度を測定しAUCによる投与量の調節が望ましいとされている。

(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) 本邦での臨床試験成績:なし

製薬企業がスポンサーとなって実施した臨床試験はないが、シクロスポリン耐性難治性ネフローゼ症候群の小児患者に対する本薬による治療を評価した文献が1件報告されている。(本書3.(1)〈日本における臨床試験等〉の項を参照。)

2) 本邦での臨床使用実態

本邦での小児ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸 モフェチルの臨床使用実

態調査はないが、ミコフェノール酸 モフェチルは、小児腎臓病専門施設等では既に適応外使用されており、症例報告としては文献報告も散見される。

(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>

小児ネフローゼ症候群においては、ステロイド投与が標準治療となっている。治療反応タイプ別には頻回再発型やステロイド依存性において、ステロイドの長期投与やステロイドの副作用から免疫抑制剤との併用もしくは切り替えが行われている。

更に免疫抑制剤の副作用により治療継続が困難となるケースは、他の免疫抑制剤への切り替えが必要になる。

本邦で小児ネフローゼ症候群に薬事承認を取得しているのは、シクロスポリンとシクロホスファミドのみであり、2005年日本小児腎臓病学会の薬物治療ガイドライン(要望書文献1)では、これらに追加して適応外であるミゾリビンが推奨されているが、必ずしも免疫抑制剤の治療オプションは充実してない。そこで、他の免疫抑制剤と作用機序が異なり薬理学的作用からも骨髄抑制が少ない本薬は、小児ネフローゼ症候群の治療オプションの一つとして投与する意義が高いと考える。

今回、要望された小児ネフローゼ症候群の頻回再発型とステロイド依存性に対する本薬の有効性については、国内外で症例報告を含む使用経験が文献として多く公表されている。海外では本効能・効果で承認を取得している国はないものの、米國小児科学会ガイドライン(要望書文献3)においては、頻回再発型及びステロイド依存性に対する標準治療の一つとして位置付けられており、これを裏付ける頻回再発型もしくはステロイド依存性患者を対象に実施された多施設共同非盲検臨床試験(要望書文献4)では、本薬投与期間中に75%に寛解が得られている。また、既存の標準治療薬との比較試験においては、シクロスポリンとの比較試験(要望書文献5)の報告があり、主要評価項目であるGFRのベースラインからの変化量は、本薬投与群の方が有意に改善している。また、同報告では本薬投与群の再発率が若干高いものの、両群における有意差はなく、安全性においてはシクロスポリンよりも優れると評価されていることから、本薬の有用性はシクロスポリンと同等かそれ以上と考えられる。なお、国内で実施されたシクロスポリン耐性難治性ネフローゼ症候群に対する検討において、本薬投与により、投与前より有意に再発率や併用ステロイド投与量を減量できたとの報告(本書文献2)もあることから、既存治療で効果が認められなくなった症例においても、本薬は有用な治療オプションになり得ると考える。

以上より、要望された効能・効果は医学薬学上公知であると考えられる。

なお、本邦における効能・効果(案)としては、以下の理由より、「小児期発症ネフローゼ症候群(頻回再発型またはステロイド依存性)」を提案する。

- ▶ 米國小児科学会ガイドラインより、本薬は Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome Therapy Options 及び Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome Therapy において、標準治療の一つとして記載されている。

- 日本の小児腎臓病学会ガイドラインより、免疫抑制剤は「頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群」の標準治療として記載されており、当該疾患の診断基準は国内外で差がないと考えられる。
- 平成 22 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査報告書：ネフローゼ症候群診断指針においては、ネフローゼ症候群の治療反応性分類として、ステロイド依存性ネフローゼ症候群と頻回再発型ネフローゼ症候群を定義している。
- 要望書 3. で紹介された海外臨床試験成績から、小児期ネフローゼ症候群に対する本薬とシクロスポリンの有用性は同等と考えられ、要望効能・効果に対しすでに承認を有しているシクロスポリンでは、「ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）」となっている。
- 要望書によれば、ステロイド依存性は頻回再発型においてより重症度の高い病態であり、頻回再発型に含まれるとされているが、頻回再発型やステロイド依存性並びに抵抗性という治療反応性を示す分類は、各々区別して表記する方が対象病態を把握しやすい。また、シクロスポリンの効能・効果の記載内容も同様に治療反応性による分類を各々明記していることから、同様の表記が妥当と考える。

< 要望用法・用量について >

海外では本効能・効果で承認を取得している国はないものの、米小児科学会ガイドライン（要望書文献 3）において 24～36mg/kg/day もしくは 1200mg/m²（分 2，1 日最大 2g）の用法・用量が推奨されており、国内で実施された臨床試験報告での平均投与量は 940mg/m²（本書文献 2），海外で実施された臨床試験報告（本書文献 1）では平均 26.5mg/kg/day 投与が確認されている。本邦では承認腎移植後の拒絶反応の抑制において小児適応が認められており、600～1200mg/m²/day（1 日最大 2g）での安全性が担保されていることも踏まえ、要望された用法・用量は有効性及び安全性において妥当と考える。

以上より、要望された用法・用量は医学薬学上公知であると考ええる。

なお、本邦において既に承認を取得している小児の用法・用量と同一であることから、用法・用量（案）は以下の記述を提案する。

【用法・用量（案）】

1. 省略
2. 省略

3. 小児期ネフローゼ症候群（頻回再発型またはステロイド依存性）

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 300～600mg/m² 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。

< 臨床的位置づけについて >

公表文献等より海外及び国内の臨床試験成績等からは、既存の標準治療の類薬（ステロイド、シクロスポリン等）より本薬が明らかに優れる結果は得られていない。しかしながら、安全性という観点からは、類薬の毒性や効果が認められない等で使用困難な場合や、ステロイドの副作用予防もしくは軽減を目的に本薬を併用することでステロイドの累積投与量を減量できることから、既存の標準治療薬との併用もしくは切り替え治療オプションの一つとして、本薬は有用であると考えます。

以上より、本薬の臨床的位置付けは、小児期ネフローゼ症候群（頻回再発型またはステロイド依存性）において、既存の標準治療薬（承認取得済あるいは学会ガイドライン記載済）の毒性や効果が認められない等により、投与継続が困難な場合の third or fourth line と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

既存の公表文献データより、本薬は小児ネフローゼ症候群（頻回再発型またはステロイド依存性）の標準治療オプションの一つとして考えるのに十分な科学的根拠があり、本剤の有効性・安全性は医療上公知であると考えられるため、特段の臨床試験等の実施は必要ないと判断した。

5. 備考

<その他>

1) なし

6. 参考文献一覧

1. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC.
Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22(12):2059-65..
2. Okada M, Sugimoto K, Yagi K, Yanagida H, Tabata N, Takemura T.
Mycophenolate mofetil therapy for children with intractable nephrotic syndrome. *Pediatr Int.* 2007; 49(6):933-7.
3. 「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2009：ネフローゼ症候群」（日本腎臓病学会）（http://www.jsn.or.jp/ckd/ckd2009_764.php）
4. 平成 22 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査報告書：ネフローゼ症候群診断指針（日腎会誌 2011;53(2):78-122.）
（http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/nefuro-ze.pdf）