

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p><b>要望者</b> (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児リウマチ学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )</p>	
<p><b>優先順位</b></p>	<p>第1位 (全4要望中)</p>	
<p><b>要望する医薬品</b></p>	<p><b>成分名</b> (一般名)</p>	<p>ミコフェノール酸モフェチル</p>
	<p><b>販売名</b></p>	<p>セルセプトカプセル 250</p>
	<p><b>会社名</b></p>	<p>中外製薬株式会社</p>
	<p><b>国内関連学会</b></p>	<p>日本リウマチ学会 日本小児腎臓学会 (選定理由) SLE およびループス腎炎を共通に扱っているため</p>
	<p><b>未承認薬・適応外薬の分類</b> (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬      <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p><b>要望内容</b></p>	<p><b>効能・効果</b> (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>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</p>
	<p><b>用法・用量</b> (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>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<sup>2</sup>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。</p>
	<p><b>備考</b> (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</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、該当すると考え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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>自己免疫疾患に属するこれらの疾患は、小児、成人の区別なく、多彩な臓器症状 (皮膚、関節、心臓、腎臓、漿膜、神経、血管等) と炎症所見を呈し、早期診断、早期治療が重要である。治療が遅きに失すると死亡あるいは重篤な結果 (腎不全、多臓器不全) に至ることから、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> <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 欧米等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 欧米等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"/> (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>SLE、強皮症、全身性血管炎、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患は、その多くが治療に抵抗して死亡率が高く、または重い障害を残すような難治性病態を特徴とする。治療の主体はステロイド薬ではあるが、ステロイド抵抗性や副作用の問題もあり、現在、寛解導入を目的としてシクロホスファミドとの併用療法が公知の療法として広く用いられており、本邦で2011年に承認された。しかしながら、シクロホスファミドには発癌、血球減少、性腺機能障害等の極めて重篤な副作用の報告があることから、臨床上使用できない症例が少なからず存在する。その代替療法として、比較的副作用の少ない本剤を使用することにより、これら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ことから、医療上の有用性は高いと判断した (区分 ウ)。</p>
<p>備考</p>	

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</p>	<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> <p>[欧米等6か国での承認内容] <u>全てなし</u></p> <table border="1" data-bbox="403 1944 1383 2047"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> </table>		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)	
	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)						

当国の承認内容を記載する。)		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		
	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。)	<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〕 1) SLEについて				
		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	National Guideline Clearinghouse <sup>1)</sup>	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<Treatment> Pharmacologic therapy (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, hydroxychloroquine, corticosteroids, immunosuppressive drugs [e.g. azathioprine, cyclophosphamide, methotrexate, mycophenolate])	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし（成人、小児を含めて）	
		ガイドライン	記載なし	

		<p>の根拠論文</p>	
		<p>備考</p>	<p>ACR2010 (アメリカウマチ学会学術集会抄録集) <sup>2)</sup> 1866</p> <p>北米においてMMFが標準的にLupusに使用されていることを明らかにした報告が行われているが、小児用量等についての記載はない。</p> <p><b>Mycophenolate Mofetil (MMF): Physician Prescribing Practices.</b> Malani S, Ginzler EM. <b>Aim:</b> To determine physician prescribing practices for mycophenolate mofetil (MMF, CellCept®) in North America <b>Purpose:</b> MMF is commercially available and used off-label for the treatment of SLE but consensus guidelines for its use in lupus and other autoimmune diseases are lacking. We were interested in learning the prescribing practices for MMF among rheumatologists and nephrologists, and their experience with efficacy and toxicity. <b>Method:</b> Approximately 700 adult and pediatric rheumatologists and nephrologists interested in SLE from the U.S. and Canada were invited via e-mail to complete an electronic survey, including 20 questions regarding their practice setting, ethnic composition of patients treated, dose and duration of MMF use, ethnic differences in response to MMF, and MMF use for extra-renal lupus and other autoimmune diseases. <b>Results:</b> 141 physicians responded to the survey. The majority were rheumatologists (95.5%) with 3.5% nephrologists; 55% practice in an academic institution. The majority (60%) treat 10–50 SLE patients/month. African-American/Afro-Caribbeans and Caucasians were the predominant population. 57% of respondents prescribe steroids with MMF as first line therapy for active lupus nephritis, predominantly for class III and IV nephritis; 36% favor steroids plus IV cyclophosphamide (IVC). 38% of respondents continue to prescribe MMF for</p>

		<p>treatment of severe active nephritis with worsening renal function. 85% of academic vs. 71% of private physicians prescribe MMF for both induction and maintenance in lupus nephritis (p&lt;0.04). For patients who relapse on maintenance MMF, a similar number of respondents prescribe IVC for reinduction followed by maintenance MMF vs. azathioprine maintenance. Most respondents (75%) attempt a target MMF dose of 3 grams/day. 52% prefer to continue MMF indefinitely while 41% taper and discontinue the dose after achieving remission. 53% of respondents found no racial difference in response to MMF, while 23% did not have a heterogeneous racial population. Few commented on a need for a higher MMF dose in African-American patients. MMF use for extra-renal lupus manifestations was reported for pulmonary disease (65%), hematologic (57%), cutaneous (48%), neuropsychiatric (44%), and arthritis (41%). MMF use in other autoimmune disease included systemic vasculitis (56%), inflammatory myopathies (50%), interstitial lung disease (44%), systemic sclerosis (33%). Most respondents change from MMF to other maintenance drugs only for side effects or insurance coverage issues. GI side effects were the most common adverse events reported (84%), followed by infection (30%), and hematologic events (27%).</p> <p><b>Conclusion:</b> Despite a lack of guidelines for MMF use, it is the first choice therapy both in remission induction and maintenance of lupus nephritis. Most physicians continue MMF for a long duration. There also appears to be considerable use of MMF for treatment of extra-renal manifestations of SLE.</p>
	<p>英国</p>	<p>ガイドライン名</p> <p>EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task</p>

			Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) <sup>3)</sup>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p><b>Lupus nephritis: treatment Recommendation</b></p> <p>In patients with proliferative lupus nephritis, glucocorticoids in combination with immunosuppressive agents are effective against progression to end-stage renal disease. Long-term efficacy has been demonstrated only for cyclophosphamide-based regimens, which are however, associated with considerable adverse effects. In short- and medium-term trials, <u>mycophenolate mofetil has demonstrated at least similar efficacy compared to pulse cyclophosphamide and a more favorable toxicity profile: failure to respond by 6 months should evoke discussions for intensification of therapy.</u> Flares following remission are not uncommon and require diligent follow-up.</p>	
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>ガイドライン上は用量が明記されていないが、以下の根拠文献中の記載から 1,000~2,000mg/日 分 2 の用法・用量で使用されていると推察される。</p>	
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Chan TM, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med 2000;343:1156–62. <sup>4)</sup></li> <li>・ Chan TM, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2005;16:1076–84. <sup>5)</sup></li> <li>・ Ginzler EM, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med 2005;353:2219–28. <sup>6)</sup></li> <li>・ Ong LM, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. Nephrology (Carlton)</li> </ul>	

		2005;10:504-10. <sup>7)</sup> ・ Contreras G, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 2004;350:971-80. <sup>8)</sup>
	備考	欧州リウマチ学会のガイドラインであるため、欧州全体に影響力があるものと考えられるが、代表して英国の欄に記載した。
独国	ガイドライン名	英国の記載と同様
	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	英国の記載と同様
	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	なし
	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	なし
		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

##### 1) SLE

<成人ループス腎炎・SLEについて>

(ア)検索方法:以下の3方法にて検索を行った。

下記の複数の報告のうち、欧米のガイドライン(欧州学会ガイドライン)で引用されている文献を中心に、ループス腎炎治療薬ミコフェノール酸モフェチルのヒトにおける有効性及び安全性の評価が可能である文献を選択し引用した。

また、直近の主要学会である 2010 年の米国リウマチ学会の抄録集より、企業主導治験の演題を選定した。この重要な試験成績は近い将来文献化されることが期待される。

残念ながら、国内における報告は、評価に値するものは無かった。

①PubMed(("lupus nephritis"[MeSH Terms] OR ("lupus"[All Fields] AND "nephritis"[All Fields]) OR "lupus nephritis"[All Fields]) AND mycophenolate[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND Randomized Controlled Trial[ptyp])=17 Aug.24.2011

②EMBASE においても同数の報告が検索された。

③国内検索対象データベース:

JMEDPlus (1981-) ( 5,933,845 件 2011.08.17 現在 最新レンジ:201119 )

セッション番号:OG0U4GT005

JAPICDOC (1983-) ( 392,113 件 2011.08.19 現在 最新レンジ:201105 )

■ 検索条件:

L2 SEARCH (ループス腎炎+全身性エリテマトーデス+SLE)\*(ミコフェノール酸モフェチル+MMF+ミコフェノール酸)\*(臨床研究+臨床試験) 23

ヒット件数: 23 件

(1) 無作為化比較試験等の公表論文

・ Chan TM, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med 2000;343:1156-62. <sup>4)</sup>

背景: シクロホスファミドとステロイドの併用療法は重症のループス腎炎に対し効果的であるが、重篤な有害事象がある。MMFはシクロホスファミドの代替療法になりえるかどうかは明らかになっていない。

方法: 42例のび慢性増殖性ループス腎炎に対し、我々は効果、副作用について、MMF+ステロイド12ヶ月間療法とシクロホスファミド+ステロイド療法6ヶ月間に引き続いて、AZA+ステロイド6ヶ月間療法の比較を行った。完全寛解は24時間あたり尿蛋白排泄が0.3g未満、尿沈査正常、血清アルブミン正常、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランスが登録時から15%未満の増加と定義された。部分寛解は24時間あたり尿蛋白排泄が0.3~2.9g、血清アルブミンが30g/L以上と定義された。

結果: 21例のMMF群(Group1)中81%が完全寛解、14%が部分寛解を得た。シクロホスファミド+ステロイド療法6ヶ月間に引き続いて、AZA+ステロイド6ヶ月間療法群(Group2)では完全寛解76%、部分寛解14%であった。蛋白尿、血清アルブミン、クレアチニン濃度の改善は2群間で同程度であった。各群1例づつが副作用のために中止された。感染症は19%(Group1)33%(Group2)に見られた。(P=0.29)その他の有害事象はGroup2にのみ見られ、無月経23%、脱毛19%、白血球減少10%、死亡10%であった。ループス腎炎の再燃は各15%、11%であった。

結論: び慢性増殖性ループス腎炎の治療としては、MMF+ステロイド併用療法がシクロホスファミド+ステロイド療法に引き続くAZA+ステロイド療法よりも効果的で毒性も少なかった。

・ Chan TM, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2005;16:1076-84. <sup>5)</sup>

背景: MMFとシクロホスファミド投与後のアザチオプリン療法(CTX-AZA)はび慢性増殖性ループス腎炎(DPLN)に対して、短期的には同様の効果が示されているが、MMFには関連する薬剤毒性が少ない。延長された長期投与試験(フォロー中央値63ヶ月)の結果では、DPLNに対するMMFの持続的な導入から維持療法としての役割の評価が示されている。

方法: プレドニゾン併用下にて、MMF投与群が33例、CTX-AZA群に31例が無作為

に割り付けられた。導入療法においては、各群90%以上が好ましい反応（完全あるいは部分寛解）を示した。試験期間中は、両群で血清クレアチニンは安定していて、差がなかった。クレアチニンクリアランスはMMF群で有意に増加したが、群間比較では統計的な差は無かった。血清学的、尿蛋白の改善には差がなかった。フォロー期間中にクレアチニンの2倍化はMMF群で6.3%、CTX-AZA群で10%に見られた。(P=0.667)  
 結果：12ヶ月あるいは24ヶ月以上のMMF治療期間において、再燃なしの生存と再燃のハザード比は両群間で同様であった。(各MMF11例、CTX-AZA 9例) MMF群では感染症、入院が必要な感染症を減少させることに関係していた。(各P=0.013 and 0.014). 複合エンドポイント（末期腎不全あるいは死亡）において、CTX-AZA 群では、4例、MMF群では無かった。(P=0.062)

結論：中国人のび慢性増殖性ループス腎炎患者においてはMMFとステロイドの併用療法は導入～維持療法において、継続的に効果的な治療法である。

・ Ginzler EM, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med 2005;353:2219–28.<sup>6)</sup>

背景：不確かな連続した症例あるいは小規模の前向き比較試験によって、MMFはループス腎炎治療に対して有効である可能性が示唆されている。

方法：我々は、活動性のループス腎炎に対して、導入療法として経口 MMF（開始用量 1000mg/日から 3000mg/日まで増量）対毎月 IVC（0.5/m<sup>2</sup> から 1.0g/m<sup>2</sup> まで増量）の 24 週間の無作為化オープンラベルの非劣勢試験を実施した。 初期に治療効果が見られない症例には 12 週時点で、治療法の変更が認められた。この臨床研究実施要綱には、補助療法あるいはステロイドの減量方法も明記された。1 次エンドポイントは 24 週時の完全寛解（腎機能異常の正常化、試験開始時の正常値の維持）、副次エンドポイントとしては、24 週時の部分寛解とされた。

結果：140 例の症例が登録され、71 例が MMF、69 例が IVC の投与に無作為化に割り付けられた。12 週時点において、56 例の MMF 投与例、42 例の IVC 投与例が早期に十分な治療反応を得た。ITT 解析の結果、MMF 群 71 例中 16 例（22.5%）、IVC 群 69 例中 4 例（5.8%）が完全寛解で 16.7%の疑う余地の無い差が見られた。（95%信頼区間 5.6–27.9%、P=0.005）事前に規定された非劣勢の基準を満たし、IVC に対する MMF の優越性がはっきり示された。部分寛解は各 71 例中 21 例（29.6%）69 例中 17 例（24.6%）に見られた。（P=0.51）IVC に割付された 3 例が死亡し、2 例は試験で規定された治療中であつた。MMF 群では、重篤な感染症と入院は少なかったが、下痢が多く発現した。

結論：この 24 週間の臨床研究の中では、ループス腎炎の寛解導入療法において MMF は IVC よりも効果的であり、副作用プロファイルも良好であつた。

・ Ong LM, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. Nephrology (Carlton) 2005;10:504–10.<sup>7)</sup>

背景：この新規臨床研究の目的は、MMF の増殖性ループス腎炎に対する導入療法の効果を評価することである。

方法：新規に WHO 分類の 3 型あるいは 4 型のループス腎炎と診断された 8 施設から

の 41 例の症例が、併用薬にステロイド+MMF2g/日あるいは IVC0.75-1 g/m<sup>2</sup> の 6 ヶ月投与群に無作為に割付られた。

結果：寛解は IVC 群 25 例中 13 例（52%）、MMF 群 19 例中 11 例（58%）に見られた。(P = 0.70)また、IVC 群で 12%、MMF 群で 26%の完全寛解が達成された。(P = 0.22)ヘモグロビン、赤血球沈査、血清アルブミン、血清補体、尿蛋白、尿中の活性、腎機能、SLE の活動性指数は両群間で差がなかった。治療終了時の 24 例のフォロー腎生検では活動性の減少が両群で見られた。chronicity index は両群で増加していたが、IVC 群でのみ有意差が見られた。有害事象は同程度であった。主要な感染症は両群で 3 例づつに発現した。消化器症状には差がなかった。

結論：MMF とステロイドの併用療法は中等度から重症の増殖性ループス腎炎に対して効果的な導入療法である。

・ Contreras G, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 2004;350:971-80.<sup>8)</sup>

背景：長期シクロホスファミド療法は増殖性ループス腎炎患者の腎生存を高める。しかしながら、シクロホスファミドの効果は毒性との比較で慎重に評価しなければならない。

方法：59 例のループス腎炎（WHO分類でクラスIII：12 例、クラスIV：46 例、クラスVb：1 例）が最大 7 回の IVシクロホスファミド+ステロイドの寛解導入療法（1 回/月、体表面積 0.5~1.0 g/m<sup>2</sup>）を受けた。その後、症例は無作為に以下の 3 種の維持療法に割り付けられた。維持療法：年 4 回の IVシクロホスファミド、経口 AZA(1~3 mg/Kg/日)、経口 MMF（500~3000mg/日）を各 1 年~3 年の投与が行われた。登録時の患者背景は、**chronicity index** を除いては、3 群間で類似していた。（シクロホスファミド群は MMF 群よりも有意に低値であった。P=0.009）

結果：試験期間中に 5 例の患者が死亡（4 例 IVC 群、1 例 MMF 群）し、5 例の患者が慢性腎不全（3 例 IVC 群、AZA 群、MMF 群各 1 例）をおこした。72 ヶ月のイベントフリーサバイバル率（複合主要評価項目：死亡、慢性腎不全）は MMF 群と AZA 群でシクロホスファミド群よりも高かった。（各 P=0.05 and P=0.009）再発フリーサバイバルは MMF 群でシクロホスファミド群よりも高かった。（P=0.02）入院、無月経、感染症、悪心、嘔吐は MMF 群、AZA 群で有意にシクロホスファミド群より低かった。

結論：増殖性ループス腎炎に対し、短期の IVC 療法に引き続く MMF あるいは AZA 療法は長期 IVC 療法よりも効果的かつ安全性が高いことが明らかになった。

・ Houssiau FA, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. Ann Rheum Dis. 2010;69:2083-9.<sup>9)</sup>

背景：長期に渡る免疫抑制療法は、ループス腎炎の再燃を予防するには充分ではない。この医師主導無作為化臨床研究では、維持療法においてミコフェノール酸モフェチル（以下 MMF）がアザチオプリン（以下 AZA）に対する優越性についての検討が行われた。

方法：全体で 105 例の増殖性ループス腎炎が含まれていた。全ての症例が 3 回の IVメフルトニゾール療法（750mg）に引き続いて経口ステロイド、6 回の隔週 IVシクロホスファミド

トパシ療法（500mg）の投与を受けた。開始時点で無作為化割付が行われ、アザチオプリン（目標投与量：2 mg/kg/日）あるいはミコフェノール酸モフェチル（目標投与量：2 g/日）の投与が12週間以降に行われた。分析はITTで行われ、フレアまでの期間がプライマリーエンドポイントとされた。平均フォロー期間は48週間であった。結果：開始時の臨床的、生物学的、病理的な背景因子はAZAとMMF群で違いはなかった。腎機能のフレアまでの期間、重篤な全身的フレア、フレア開始、腎臓の寛解は全て統計学的な差はなかった。3年以上の期間において、24時間尿タンパク、血清クレアチニン、血清アルブミン、血清C3、ヘモグロビン、全体的な疾患活動性スコアは両群において同様の改善が見られた。血清クレアチニンの2倍化はAZA群で4例、MMF群で3例に見られた。血液学的血球減少以外の有害事象には、両群間で差が見られなかった。血液学的血球減少は有意にAZA群で多く見られたが、投与中止は1症例のみであった。(p=0.03)

結論：腎フレアはMMF群で少なかったが、統計学的な差までは達しなかった。

・ Ginzler EM, et al. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial.

Arthritis Rheum. 2010;62:211-21.<sup>10)</sup>

目的：ループス腎炎における腎外病変について、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）とシクロホスファミド静注薬（IVC）の効果の比較検討

方法：活動性のループス腎炎患者（腎生検にてWHO Class III-V診断）370例が本試験に登録され、ミコフェノール酸モフェチル（MMF：目標投与量3g/日）あるいはIVシクロホスファミド（IVC：0.5-1.0 g/m<sup>2</sup>/月）が減量ステロイドに24週間併用投与された。腎外病変の結果は英国ループス評価グループ疾患活動指数（BILAG）、ループスエリトマトーデスのエストロゲン安全性評価（SELENA）、全身性ループスエリトマトーデス疾患活動指数（SLEDAI）および免疫学的変数で評価された。

結果：両群とも古典的なBILAG指数の変化による全身の疾患活動度については、効果的であった。各治療群とも寛解が導入された。また、SELENA-SLEDAIによる測定において、特に皮膚粘膜、筋骨格系、心血管、呼吸器、血管炎システム、フレアは稀であった。また、補体のC3、C4、CH50のレベル、抗2重鎖DNA抗体価はMMF、IVCの治療後に正常化した。

結論：両群の腎臓システムに対する治療効果に加えて、この解析では腎臓以外に対する寛解導入をも示すことができた。腎臓、腎外病変の改善効果については、MMFとIVCの間に明白な違いはない。以上より、腎生検で証明されたループス腎炎症例の腎病変、腎外病変に対し、MMFはIVCの適切な代替療法である。

・ Merrill JT, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. Arthritis Rheum. 2010 Jan;62(1):222-33.<sup>11)</sup>

目的：B細胞はSLEの病因に対して、寄与することがありえる。また、リツキシマブ

は B 細胞の枯渇化を引き起こす。この予備的な SLE に対する第 II/III 相試験では、活動性の腎外病変を有する中等度から重症の SLE 症例に対し、プラセボに対するリツキシマブの有効性、安全性を検討した。

方法：試験前の免疫抑制療法施行にも係わらず、BILAG の A スコアが 1 以上あるいは B スコアが 2 以上の症例が登録され、この免疫抑制療法が試験期間中にも継続された。プレドニゾロンが追加投与され、その後、減量された。症例はリツキシマブ群 2 に対しプラセボ群 1 の割合で割付され、それぞれ 1、15、168、182 日に投与された。

結果：257 例が ITT 解析されたが、試験前の免疫抑制はアザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルあるいはメソトレキサートに分類された。53%の症例では BILAG A スコアが登録時 1 以上であり、57%の患者はステロイド依存性の状態と分類された。AUC、この画期的な分析に関して、リツキシマブとプラセボの比較では BILAG で定義された反応を含むプライマリーエンドポイントおよびセカンダリーエンドポイントのいずれにおいても差が見られなかった。プライマリーエンドポイントのリツキシマブの有益な効果はアフリカンアメリカンおよびヒスパニックのサブグループでのみ観察された。安全性、忍容性は両群間で差はなかった。

結論：この EXPLORER 試験では中等度から重度の活動性 SLE 症例が登録され、積極的な背景治療と非反応例の敏感なカットオフ基準が採用された。プライマリーエンドポイントおよびセカンダリーエンドポイントのいずれにおいてもリツキシマブとプラセボの比較において差が見られなかった。患者集団、バイオマーカー、探索的なアウトカムモデルを今後検討することにより SLE の臨床研究のデザインは改良されるかもしれない。

・ Radhakrishnan J, et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int.*

2010;77:152-60.<sup>12)</sup>

クラス 5 に分類されるループス腎炎は腎生検で証明された SLE の 1/5 に見られる。このグループの患者に対する治療効果を検討するために、我々は多様な民族、人種の純粋なクラス 5 のループス腎炎症例について 2 つの大規模無作為化多施設臨床研究を統合して分析した。この患者群は導入療法として、MMF あるいは IVC の投与を 24 週間受け、蛋白尿の変化と血清クレアチニンをエンドポイントとしていた。

介入群と対照群の平均値の差、統合オッズ比、信頼区間は変量効果モデルを使用して計算された。クラス 5 の計 84 症例が均等に MMF、IVC の 2 群に分けられ、各群の背景因子には差は無かった。各群の中で、MMF 群では 33 例、IVC 群では 32 例が 24 週間の投与を完遂していた。各群の比較では、主要評価項目の平均値には差がなかった。また、未完遂例、死亡例に関しても、差がない結果であった。ネフローゼ症候群の症例においても部分寛解あるいは尿蛋白の変化には両群間で明確な差は見られなかった。したがって、クラス 5 のループス腎炎の寛解導入療法について、MMF は IVC との効果に違いはないことが示された。

・ Appel GB, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1103-12.<sup>13)</sup>

最近の臨床研究により、ループス腎炎の治療において、MMFがIVCに対して有意性があるかもしれないことが示唆されている。しかしながら、この2つの治療法について、国際無作為比較試験は行われていない。

我々は活動性のループス腎炎に対する国際的2相試験（導入および維持）に関して、導入療法におけるMMFとIVCの比較をここに報告する。24週間の導入研究において370例のクラス3~5のループス腎炎患者をオープンラベルのMMF群（目標投与量3g/日）対IVC群（0.5 to 1.0 g/m<sup>2</sup>/月）に無作為に割付した。両群ともプレドニゾロンの併用投与を受け、投与量は最大開始用量60mg/日から減量した。

1次エンドポイントとしては、尿蛋白対クレアチニン比の減少あるいは血清クレアチニンの改善とされた。副次エンドポイントには、腎機能の完全寛解、全身的疾患活動性および障害と安全性が含まれた。総合的な治療反応率としては、両群間に統計的な差を見出すことができなかった。MMF群では185例中104例（56.2%）、IVC群では同じく185例中98例（53.0%）であった。副次エンドポイントについても両群で同様であった。死亡例はMMF群において9例、IVC群で5例にみられた。また、両群間で有害事象、重篤な有害事象、感染症の発現率についても統計的な差は見られなかった。両群の多くの症例で臨床的改善が経験されたにも関わらず、この試験の主要な目的であるMMFのIVCに対する優越性を示すことは達成されなかった。

・ Bao H, et al. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:2001-10. <sup>14)</sup>

び慢性増殖性ループス腎炎の治療の進歩にも関わらず、クラス5+4のループス腎炎に対する治療は満足なものではない状況が続いている。この前向き研究では40例のクラス5+4のループス腎炎に対する導入療法としてタクロリムス+MMF+ステロイド群（マルチターゲット療法）あるいはIVC群に無作為に割付された。患者は6ヶ月で完全寛解が達成されない場合には、9ヶ月間投与が延長された。ITT解析で6ヶ月、9ヶ月の時点でマルチターゲット療法の高い完全寛解率が明らかとなった。（それぞれマルチ50%、65%、IVC5%、15%）また、6ヶ月時点において、各群8例（40%）が部分寛解、9ヶ月時点においてマルチターゲット療法で6例（30%）がIVC療法で8例（40%）が部分寛解を経験していた。この試験においては死亡例はなかった。多くの有害事象の項目において、マルチターゲット療法では、少ない頻度で発現していた。カルシニューリン阻害薬による腎毒性は観察されなかったが、3例で新規高血圧症の発現が見られた。結論として、マルチターゲット療法はIVC療法に比べてクラス5+4のループス腎炎に対する完全寛解に優れており、良好な忍容性であった。

・ 2010アメリカ移植学会における企業主導試験報告（ループス腎炎維持期）

Ginzler. E. et al. Aspreva Lupus Management Study (ALMS): Maintenance Results. <sup>15)</sup>

背景：36ヶ月のALMSの維持期試験において、6ヶ月の導入療法期間中に部分あるいは完全寛解が達成された活動性のループス腎炎症例に対し、MMFとAZAの効果、安全性の比較が行われた。

方法：症例は再度1対1の無作為に割付され MMF（2g/日）+プラセボあるいはAZA（2mg/Kg/日）+プラセボの2重盲検比較が行われた。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。1次評価（効果）としては、治療失敗

(死亡、末期腎不全、血清クレアチニンの2倍化の維持、尿蛋白あるいは腎機能としての腎フレア、救済的なステロイド治療の要求)までの期間で判定された。主要な2次変数としては、前記の各イベントまでの期間、完全寛解、腎あるいは腎外病変の寛解の複合的評価、主要な腎外病変のフレア(英国ループス評価グループBILAG: カテゴリーAスコア、1つの腎外あるいは同時発生している3つの系統カテゴリーBスコア)と有害事象とした。

結果: 227例の症例が登録され、127例が完遂された。(MMF, 73/116 [62.9%]; AZA, 54/111 [48.6%])登録時点の患者、疾患背景は両群間で類似していた。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。

(log-rank test P=0.003) MMF群は、腎フレア、救済療法までの期間の項目について優位に優れていた。(各P=0.027、P=0.017)他の全ての1次効果判定変数の要素においても、MMF群で好ましい数値上の利益が示された。(末期腎不全までの期間P=0.069、血清クレアチニンの持続的な2倍化までの期間P=0.073)また、MMFは副次的評価項目においてもAZAよりも優れていた。(最初の確認されたあるいは推定された腎フレア: P=0.012)腎、腎外の複合寛解期間、主要腎外フレアについては、2群間で差が見られなかった。(各P=0.416、P=0.936)

MMFのAZAに対する優越性は、導入療法(MMFあるいはIVC)、人種、地域には関係なく安定していた。有害事象の発生頻度はMMFとAZAの両群間で類似していた。両群とも最も頻度が多い有害事象は

感染症と消化器症状であった。数値上、少なくとも1つ以上の重篤な有害事象はMMF群で少なかった。(MMF27/115 [23.5%] vs AZA37/111 [33.3%])AZA群で試験期間中に1例、治療に関係ない死亡例が見られた。

結論: 活動性のループス腎炎のMMFあるいはIVC導入療法にて反応性が見られた後の維持療法において、ステロイド併用下のMMFはAZAに比べて、腎臓の反応維持および再燃の予防において有意に優れていた。

<<小児におけるループス腎炎・SLEについて>>

<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>

以下に文献の検索方法を示した。

```
("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]=84 #1
#1 AND AND (Meta-Analysis[ptyp])=0
#1 AND (Randomized Controlled Trial[ptyp])=5
#1 AND (Clinical Trial[ptyp])=17
```

・ PubMed を使用して上記の検索式にて、小児のエビデンスについて検索した。その結果 5 報の RCT 論文が該当したが、メタアナリシス報告は存在していない。この 5 報について以下に記すが、小児について特にエビデンスとなるものは無かった（文献 16~20）。このため、RCT 以外の 17 報の臨床試験論文について、小児のエビデンスの評価を行った結果、6 報が該当したので、総括表を以下に示すこととした（文献 21~26）。

<RCT 論文>

・ Isenberg D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:128-40. <sup>16)</sup>

\* 対象に小児が含まれているが、特に小児に関する記述はない。

・ Radhakrishnan J, et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int*. 2010 77(2):152-60. <sup>17)</sup>

\* 特に小児に関する記述はない。

・ Sinclair A, et al. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus*. 2007;16:972-80. <sup>18)</sup>

\* 対象に小児が含まれているが、特に小児に関する記述はない。

・ Wang J, et al. Induction therapies for class IV lupus nephritis with non-inflammatory necrotizing vasculopathy: mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2007;16:707-12. <sup>19)</sup>

\* 特に小児に関する記述はない。

・ Grootscholten C, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2006;70:732-42. <sup>20)</sup>

\* MMF の臨床研究については十分に触れられていない。

<小児に関する臨床研究>（詳細は次頁表を参照）

・ Kazyra I, et al. Mycophenolate mofetil treatment in children and adolescents with lupus. *Arch Dis Child*. 2010;95:1059-61. <sup>21)</sup>

・ Aragon E, et al. Good outcomes with mycophenolate-cyclosporine-based induction protocol in children with severe proliferative lupus nephritis. *Lupus* 2010;19:965-73. <sup>22)</sup>

・ Falcini F, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of juvenile onset SLE: a multicenter study. *Lupus*. 2009;18:139-43. <sup>23)</sup>

・ Filler G, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:445-9. <sup>24)</sup>

・ Buratti S, et al. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001;28:2103-8. <sup>25)</sup>

・ Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:833-9. <sup>26)</sup>

文献	雑誌名、年	対象例数	目的、レジメン	結論
21	Arch Dis Child. 2010;95:1059-61	小児 26例 維持療法 (14例:G1) あるいは他剤からの変更 (12例:G2)	MMF dose of 20–25 mg/kg/day was aimed for: median starting dose was 500 mg/day (range 250–1500) and after 12 months 1500 mg/day (range 1000–2000). に hydroxychloroquine + ステロイド併用	介入前後で BILAG の有意な改善(from median 9.0 to 3.0) 低補体血症(C3)も有意な改善(0.53–1.15 for G1 and 0.63–1.2 g/l for G2, p=0.001) C4 の有意な改善は G1 のみ(0.08–0.17, p=0.01). 腎機能、尿中アルブミン、沈査も改善 (p≤0.01). ステロイド両群で有意に減量 (p<0.05).副作用は 4 例で重篤、中止例なし MMF 療法は安全で忍容性高く効果的と考えられる。
22	Lupus 2010;19: 965–973	小児 SLE16 例	MMF 625～1299 mg/m <sup>2</sup> /日 (最大 2g) + ステロイド + シクロsporin	介入前、6 ヶ月後 12 ヶ月後の比較で SLEDAI (25.4 +/- 8.7 vs 3.2 +/- 2.9 vs 2.9 +/- 2.8), serum C3 (47 +/- 21 vs 107 +/- 27 vs 111 +/- 38 mg/dl), C4 (12 +/- 14 vs 23 +/- 14 vs 22 +/- 11 mg/dl) and urine protein (6.97 +/- 7.09 vs 0.98 +/- 1.56 vs 0.21 +/- 0.13 g/ day/1.73 m <sup>2</sup> )の各項目で有意な改善(p < 0.05)が見られ、抗 dsDNA 抗体価は 73%減少していた。(p < 0.05). 完全寛解は 6 ヶ月後に 7/16 (43.8%)、12 ヶ月後には 12/16 (75%) 達成された。残りは全て部分寛解が達成され、治療失敗例は無

				<p>かった。MMF－CsA 併用療法は小児の難治性増殖性 LN に対する効果的な代替導入療法であり、最小限の副作用で臨床的、血清学的な改善を達成する。</p>
23	<p>Lupus 2009;18:139-43.</p>	<p>小児 SLE26 例</p>	<p>開始量 20-25 mg/kg/日 (500mg1日2回)から1.5-2 g/日まで増量</p>	<p>疾患活動性の減少は14/26 例 (54%), 安定 8 (31%)、効果不十分 4 例 (15%)に見られた。重篤な有害事象は観察されなかったが、2 例で下痢と腹痛による投与中止があった。トリスプレクティブ試験ではあるが、MMF は小児の SLE、特に腎障害がない例に対し安全で効果的な治療であると考えられた。</p>
24	<p>Pediatr Nephrol. 2003;18:445-9.</p>	<p>全体で 15 例 そのうち 10 例の小 児 SLE が含ま れた検 討</p>	<p>開始 1 日量 (MMF974±282 mg/m<sup>2</sup>) が他の免疫抑制薬と 併用された。(PK 試 験)</p>	<p>10 例 の SLE 患者では補体 (C3、C4)の増加が見られた。 0.78±0.31→1.06±0.34 g/l (P=0.0103). 0.16±0.08→0.30±0.25 g/l (P=0.0835). 抗核抗体は減少した。 1:160 → 1:80 (P=0.2031)</p>
25	<p>J Rheumatol. 2001;28:2103-8.</p>	<p>11 例の 小児 LN</p>	<p>MMF17 ~ 42 mg/kg/日 (median 22) 1日量として1.25~2.25 g (中央値 1g bid) 全ての症例でステロイド併用 hydroxychloroquine併用 (7/11)</p>	<p>膜性糸球体腎炎では 4/4 例で腎機能の正常化、増殖性糸球体腎炎では弱い効果が観察された。10例では著名なSLEDAIスコアの減少が経験された。抗 dsDNA抗体価と血清補体価は80%の症例で改善あるいは安定していた。併用ステロイドは6/11例 (55%) 腎機能悪化を伴う</p>

				ことなく原料が可能であった。有害事象は8例(73%)に投与量に関係なく発生した。(感染症、白血球減少、吐き気、掻痒感、頭痛、倦怠感)
26	J Am Soc Nephrol. 1999;10:833-9	12例の重症LN	MMF 開始量：0.5～2g/日、維持量最高1.0～2.5 g/日にステロイド併用	血清クレアチンの平均変化量は(-0.26 ± 0.46 μM/L, P = 0.039).であった。尿蛋白も有意に減少し、平均尿蛋白/クレアチンも減少した。(-2.53 ± 3.76, P = 0.039) 補体、抗 dsDNA 抗体価も一部の症例では改善した。有害事象としては、白血球減少に伴うヘルペス胃炎(n = 1), 無症候性白血球減少 (n = 2), 嘔吐、下痢(n = 2), 脱毛 (n = 1), 脾炎 (n = 1), 肺炎(n = 1).

2) 進行性自己免疫疾患のうち、SLE と他の要望の疾患（全身性血管炎，顕微鏡的多発血管炎、多発性血管炎，ウェゲナ肉芽腫症，強皮症，若年性皮膚筋炎，混合性結合組織病）と皮膚筋炎と密接に関連すると考えられた多発性筋炎等は区別して検索を行った。まず、他の要望の疾患（全身性血管炎，多発性血管炎，ウェゲナ肉芽腫症，強皮症，若年性皮膚筋炎，混合性結合組織病）と皮膚筋炎と密接に関連すると考えられた多発性筋炎等に対するミコフェノール酸モフェチルの使用実態を調査するため、まず、成人、小児を区別せず、海外文献については MEDLINE のデータベースを用いて検索したところ、243 報が検索された。

(systemic vasculitis) (Microscopic PolyAngitis) (Wegener's granulomatosis) (Periarteritis nodosa) (Churg-Strauss syndrome) (aortitis syndrome) (polymyositis) (Dermatomyositis) (Systemic scleroderma) (Mixed Connective Tissue Disease)

((("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]=243

・上記の243報のうち、臨床試験論文は20報あり、RCT論文は下記の3報存在した（文献27～29）。ただし、小児を含むRCT論文はなかったため、小児についての臨床試験論文3報（文献30～32）を記した。

・Han F, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. Am J Nephrol. 2011;33:185-92.<sup>27)</sup>

目的：筆者らは、顕微鏡的多発血管炎に対する寛解導入療法として、ステロイド併用下の経口MMFとIVCの前向き比較試験を行った。腎のフォロー期間は6ヶ月以上であった。

方法：41例の顕微鏡的多発血管炎に対し、無作為にMMF群あるいはIVC群に割り付けた。（Open Label）MMF群として、19例がMMF（1g/日、体重>70kgは1.5g/日）の投与を受け、IVC群として22例がIVC（1.0g、体重50kg未満は0.8g）の投与を受けた。両群ともIVメチルトリゾロン（360-500mg/日）を3日間、0.6～0.8mg/Kg/日からの徐々に減量プレドニゾン療法が併用された。

結果：登録時のeGFRには両群間で有意な差はなかった。6ヵ月後にはeGFRは両群で有意に改善したがら、両群間の差は無かった。6ヶ月以内に、IVC群で3例、MMF群で1例が維持血液透析を受けることになった。（p=0.36）また、寛解導入率はIVC63.6%、MMF78.9%で差は無かった。（p=0.23）

結論：MMFは中国人の顕微鏡的多発血管炎に対し、寛解を含み効果的であり、月1回のIVC療法の代替療法に相当としてよい。

・Hiemstra TF, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance

in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial..

JAMA. 2010;304:2381-8. <sup>28)</sup>

背景：ANCA 関連血管炎（AAV）に対する最近の寛解維持療法は、限定された部分的効果だけがあり、毒性が大きい。

目的：AAV に対して、MMF と AZA の再発予防効果の比較検討を行った。

試験デザイン、被験者等

オープンラベルの無作為化国際比較試験により、MMF が AZA よりも高い AAV の再発予防効果があるという仮説を検証する。ヨーロッパ 11 カ国の 42 施設において 2002 年 4 月～2009 年 1 月までの 42 ヶ月間実施された。適格例としては、新規に診断された AAV（ウェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎）の診断時年齢 18~75 歳が選択された。

介入：症例は IVC+ステロイドによる寛解導入後、無作為に AZA(開始用量 2 mg/kg/日)あるいは MMF（開始用量 2000mg/日）に割り付けられた。

評価：1 次評価項目としては、コックス比例ハザードモデルによる再発なし生存、副次評価項目としては、血管炎のダメージ指数、eGFR、蛋白尿とされた。

結果：合計 156 例が登録され AZA が 80 例、MMF が 76 例フォロー期間の中央値は 39 ヶ月であった。（四分位数範囲 0.66-53.6 ヶ月）全ての症例が ITT による解析を維持し続けた。その結果、再発は AZA 群（30/80）よりも MMF 群（42/76）で多く、MMF 群の AZA 群に対するハザード比（未補正）は 1.69 であった。（95%信頼区間 1.06-2.70; P = 0.03）重篤な有害事象は両群間で差がなかった。AZA 群では、22 回、13 例（16%）MMF 群では、8 回、8 例の重篤な有害事象が発現した。（ハザード比 0.53 [95% CI, 0.23-1.18]; P = 0.12）副次的評価としての血管炎のダメージ指数、eGFR、蛋白尿には統計的な差がなかった。

結論：AVV 症例の寛解維持において、MMF は AZA よりも効果が低かった。両群とも有害事象は同程度であった。

・ Le EN, et al. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2011;70:1104-7. <sup>29)</sup>

目的：進行中の広汎な強皮症の治療のために MMF を使う意義を解析すること。

方法：著者は、MMF を投与開始後 3、6、9、12 ヶ月で Rodnan 皮膚得点（mRSS）を評価した。リラキシン、d-ペニシラミン、I 型コラーゲンとの比較が行われた。

結果：ベースラインと比較して MMF 投与後の mRSS の改善は、3 ヶ月という早期にみられ、その効果は 12 ヶ月フォローアップ期間を通じて継続した。一般的な症状および生活水準も、ベースラインと比較して良くなった。

結論：MMF は広汎な強皮症患者で皮膚病を改善する可能性がある。しかし、前向き研究が必要である。

・ Shinjo SK, et al. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. Clin Rheumatol. 2007;26:1871-5. <sup>30)</sup>

MMF は最近、高安病（TA）を含む自己免疫疾患の代替免疫抑制薬として、報告されている。この臨床研究の目的としては、TA の病状を制御し、ステロイドの減量を可

能にするという MMF 投与の効果、安全性を確認することとした。血管炎クリニックにて 10 例の連続した活動性の TA 患者が 2003 年から 2006 年にかけて登録され、MMF を 2g/日、平均期間としては 23.3 ヶ月投与された。疾患活動性は NIH の基準により評価され、臨床症状、炎症関係の検査値が評価された。5 例が MMF 投与前に少なくとも 1 つの免疫抑制薬をされていたが、臨床的あるいは検査値的寛解には達しなかった。(4 例がメトトレキサート、2 例は AZA、1 例がクロラムブシル) その他の 5 例は、ステロイド減量に伴う重大な病状のフレアのために、MMF を最初の免疫抑制薬として投与された。薬剤に起因する重大な頭痛により、試験から除外された 1 例を除いた全ての MMF 投与症例において、臨床的活動性の消失が見られた。さらに、残りの 9 例では、MMF 治療により有意なステロイドの減量を可能にした。(24.5 +/- 17.1 vs 5.8 +/- 7.8 mg/日; p = 0.0019) 炎症の検査値の有意な減少により、この知見が補強された。赤血球沈査(24.7 +/- 15.5 vs 12.8 +/- 10.8 mm/h; p = 0.036)、CRP(24.0 +/- 14.9 vs 11.2 +/- 10.7 mg/l; p = 0.0167)が観察された。結論として、MMF 療法は臨床的検査値的な TA 活動性の指標を軽減し、特に難治性あるいは、ステロイド代替薬として有効な免疫抑制薬であることが示唆された。

・ Liossis SN, et al. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1005-8.<sup>31)</sup>

目的：び慢性強皮症（dSSc）に関連し新規発症肺肺炎に対するCYの代替療法の臨床的効果、安全性の確認。

方法：5 名の連続した dSSc、関連し新規発症肺肺炎が登録され、オープンラベル臨床試験において低用量のプレドニソロン+MMF によって治療された。1 例は長期に遷延する繊維性肺肺炎でコフォートに後で加えられた。肺機能試験（一酸化炭素肺拡散能力：DLCOと努力肺活量：FVC）、肺 HRCT スキャン、臨床的評価が登録後の試験前、と指定ポイントに行われた。重篤な感染症、白血球減少、腹痛の症例は記録された。

結果：MMF 投与後 4~6 ヶ月にて、DLCO が投与前との比較で有意に改善した。(平均 DLCO 75.4% vs 64.2% 推定値, P = 0.033)FVC 値も同様に改善し、統計的にほぼ有意であるレベルまで達していた。(平均 FVC 76.2% vs 65.6% 推定値, P = 0.057) スリガラス様の陰影が新規発症肺肺炎 4 例中 3 例で消失し 1 例では治療開始 6~8 ヶ月後には軽減された。呼吸困難、咳は 3 ヶ月で改善した。1 例のみ治療失敗の可能性が見られた。しかしながら、5 例では機能、臨床的な改善が試験期間において持続した。有害事象はこの進行中試験では見られなかった。

結論：我々の予備的なデータは dSSc と関連し新規発症肺肺炎に対する MMF+少量ステロイドが効果的で安全性が高い代替療法であること示唆している。

・ Filler G, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:445-9. <sup>24)</sup>

この試験では 15 例の腎臓を含む血管炎、結合組織病小児症例に対する MMF の薬物動態学を記述している。症例は SLE10 例、抗リン脂質抗体症候群 1 例、ウェゲナ肉芽腫 2 例、グッドパスチャー症候群 1 例、Henoch-Schönlein 関連腎炎 1 例に対する PK 試験が述べられている。

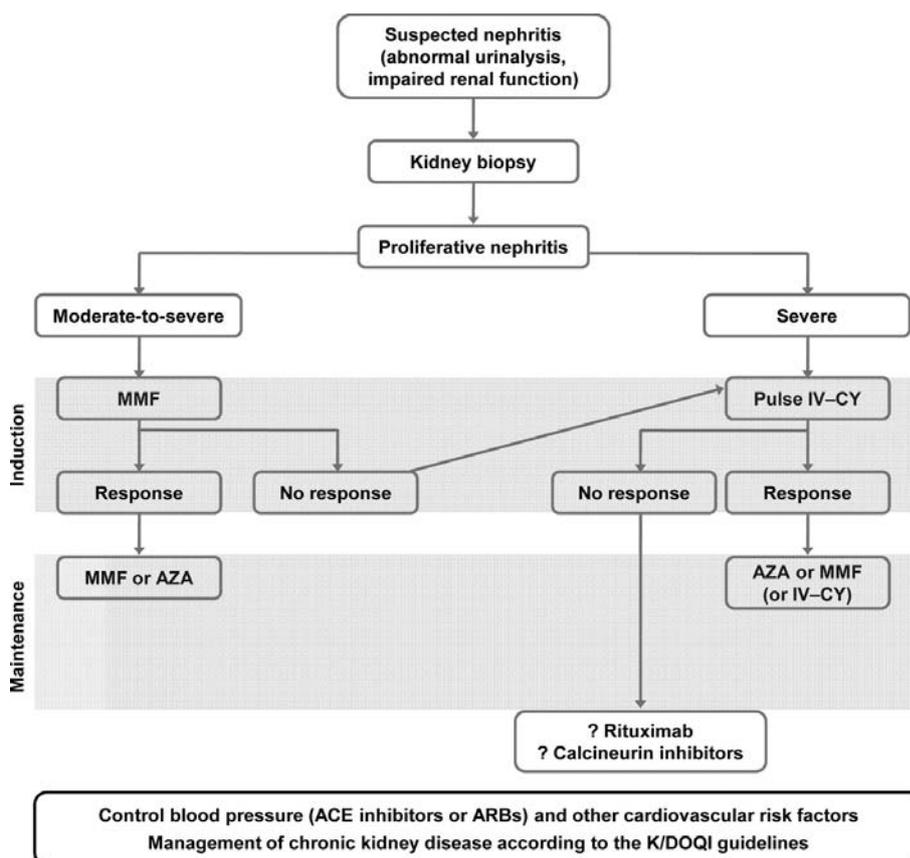
＜日本における臨床試験等＞

1) 特になし

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

小児 SLE で該当するものはないが、成人では多くの検討がある。成人では、コクラン Controlled Trials Register (CCTR) や MEDLINE で無作為化比較試験に絞って検索し、レビューが行われている。選択基準は、ループス腎炎患者を対象に標準的ケアと MMF 投与を比較する無作為化比較試験もしくは比較臨床試験とされた。MMF 治療によるループス腎炎患者の腎機能の改善や全体的な改善度への影響について系統的レビューを行った。このレビューではループス腎炎症患者を対象とした試験（文献 4）～15) にて評価が行われた。レビューの結果、MMF 投与により標準療法と比較して同程度以上の改善、副作用の軽減が認められた。また、peer-reviewed journal の総説には、中等度～重症のループス腎炎に対して、以下の治療アルゴリズムが提唱され、広く受け入れられている。

・ George K , et al. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. Ann Rheum Dis 2010;69:1603-1611. <sup>32)</sup>



ACE, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; AZA, azathioprine; K/DOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; MMF, mycophenolate mofetil.

・ Uleryk EM, et al. Mycophenolate Mofetil for Induction Treatment of Lupus Nephritis: A Systematic Review and Metaanalysis. J Rheumatol 2011;38:69-78. <sup>33)</sup>

目的：ループス腎炎の導入療法に対するMMFの効果、安全性のCYCと比較を系統的に評価すること

方法：Medline、Embase、Cochrane、あるいは主要国際学会にて、報告されている無作為化比較試験を検索した。試験期間、長期フォローData中の主要な結果として腎寛解（完全、部分、全般）、副次的結果として有害事象とされた。Dataは群間で比較され、相対リスクあるいは95%信頼区間が計算された。

結果：4試験、618症例が包括された。MMFはCYCに対して、腎寛解において優越性は見られなかった。(partial RR 0.94, 95% CI 0.80 to 1.12; complete RR 0.67, 95% CI 0.35 to 1.28, and overall RR 0.89, 95% CI 0.71 to 1.10) 脱毛(RR 5.77, 95% CI 1.56 to 21.38)、無月経(RR 6.64, 95% CI 2.00 to 22.07)に関しては、CYC群に比べて、MMF群で有意に少ない結果であった。これらの結果の解釈には、信頼区間の広さについて注意を要する。感染症、白血球減少、消化器症状、水痘、末期腎不全、死亡に関しては、試験期間および長期フォロー期間において差が見られなかった。

結論：我々は、ループス腎炎の導入療法において、MMFのCYCに対する優越性を示すことはできなかった。MMFにより治療された症例では、一定の副作用については減少することが示された。MMFはループス腎炎の導入療法において、CYCの代替療法として使用が可能である。

・ Zhu B, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22: 1933–1942. <sup>34)</sup>

背景：これまでの重症ループス腎炎に対する MMF の治療に関する臨床研究結果は、完全に合意されてはいない。この無作為化比較試験のメタアナリシスでは、重症ループス腎炎の導入療法と維持療法における MMF 投与による利益と損害を評価した。

目的：我々は、Medline、EMBASE とコクランデータベースにて、ループス腎炎治療に対する MMF と他の免疫抑制療法と比較した無作為化比較試験を検索し、導入療法の寛解、副作用、予後、あるいは維持療法の予後、副作用を抽出し、これらの無作為化試験結果を統合し相対リスクを要約を行った。

結果：我々は、5つの無作為化臨床試験の307例を分析した。重篤なループス腎炎に対して、4つの無作為化臨床試験からのデータでは導入療法における MMF とシクロホスファミドの比較、2つの無作為化臨床試験からのデータでは維持療法における MMF と AZA の比較を行った。全体では、MMF の導入療法は CYC に比べて、感染症のリスクを有意に減少させた。(RR 0.65, P<0.001)また、MMF は完全寛解率を有意に向上させた。(RR 3.10, P=0.006) 導入療法における IVC との比較では、白血球減少症を有意に減少させた。(RR 0.66, P=0.04) 導入療法においては、予後あるいは他の副作用は MMF と IVC の差は無かった。維持療法において、MMF 投与群と AZA 投与群の比較では、予後、無月経、水痘ヘルペスのリスクには差がなかった。

結論：MMFは重症のループス腎炎の寛解導入療法において、IVCとの比較において、高い有効性、低い副作用頻度を示した。重症のループス腎炎維持療法においてもMMFは、予後、無月経、水痘ヘルペスのリスクには差がなかったが、代替療法になりえる。

### (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>

・ Textbook of Pediatric Rheumatology (第6版)、pp.315-558,2011

- ① SLE: 中枢神経系ループスに対するミコフェノール酸の使用経験は限られている。  
しかし、成人における多くの試験およびメタアナリシスの結果では、MMFは増殖性ループス性腎炎の寛解導入においてシクロホスファミド静注薬と同等あるいは優れており、安全性では優位に立っている。
- ② 強皮症: ミコフェノール酸は早期の広汎な病変や肺病変に有効であることが判明してきた。最近、使用報告が増えている。
- ③ 全身性血管炎:
  - (1) 大動脈炎症候群: ミコフェノール酸について記載なし。
  - (2) 結節性多発動脈炎: ミコフェノール酸は、アザチオプリンの効果がないか忍容性不良の場合に維持療法として使用される。
  - (3) 顕微鏡的多発血管炎: ミコフェノール酸は、シクロホスファミド静注後に引き続いて行われる寛解維持療法として使用されている。
- ④ 難治性リウマチ性疾患:
  - (1) 若年性皮膚筋炎: ミコフェノール酸は、third-line薬剤として現時点では使用されている。
  - (2) 混合性結合組織病: ミコフェノール酸はステロイド抵抗性あるいは依存性症例に対して使用する免疫抑制薬のうちの一つに挙げられている。

#### <日本における教科書等>

1) メルクマニュアル日本語版 (Web)

#### ループス腎炎 1) 治療

多くの専門家は、より中毒性の高いシクロホスファミド維持レジメン(6または7カ月間の静脈内シクロホスファミド毎月投与による導入後)をミコフェノール酸を使用するプロトコル(500mg~1g, 経口にて1日2回)またはアザチオプリン(2mg/kg, 経口にて1日1回, 最大150~200mg/日)に代替しつつある。低用量プレドニゾンを継続し(0.05~0.20mg/kg, 1日1回), 疾患活動性にに基づき調整する。維持療法の継続期間は最低1年である。

2) 今日の治療指針 2011 Vol.53

#### SLE B 難治性病態に対する治療

これ以外にシクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチルなどが臨床現場で使われる。これらの薬剤は保険適応がないことに注意する必要がある。

### (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>

・ EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus.

Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)

**Lupus nephritis: treatment**

**Recommendation**

*In patients with proliferative lupus nephritis, glucocorticoids in combination with immunosuppressive agents are effective against progression to end-stage renal disease. Long-term efficacy has been demonstrated only for cyclophosphamide-based regimens, which are however, associated with considerable adverse effects. In short- and medium-term trials, mycophenolate mofetil has demonstrated at least similar efficacy compared to pulse cyclophosphamide and a more favorable toxicity profile: failure to respond by 6 months should evoke discussions for intensification of therapy. Flares following remission are not uncommon and require diligent follow-up.*

<日本におけるガイドライン等>

・わが国では、現在日本小児リウマチ学会の活動計画として、SLE、強皮症、全身性血管炎、難治性リウマチ性疾患の診療ガイドラインの作成を順次行っているが、重症型で使用するシクロホスファミド静注治療の後療法に使用する免疫抑制薬の一つとして位置づけている（横田俊平、武井修治、森 雅亮. 『GUIDELINE 膠原病・リウマチ 改訂第2版—治療ガイドラインをどう読むか』 診断と治療社. 2010）。

（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、十分な評価が可能な臨床試験は公表されていない。しかしながら、本学会および日本リウマチ学会学術集会等関連学会での報告は少なからず散見されることから、治療に苦慮した状況での適応外での使用実態は一定数存在しているものと考えている。

（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>

・海外における豊富なエビデンス、RCT、レビュー、メタアナリシス、ガイドライン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ループス腎炎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。しかしながら、国内においては適応外として、使用が厳格に制限されることから、Drug lagによる国内患者の不利益が存在している。小児においては、エビデンスは限定されているものの安全性が比較的高く、効果がある薬剤という評価が多い。国内では、小児SLEに適応を有する薬剤は限られており、承認が望まれる。また、治療前抵抗性の進行性血管炎（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も症例報告および教科書記載では認められており、重要な薬剤の一つとして認識されている。同効薬であるシクロホスファミド静注薬およびアザチオプリンが第1回本検討会議で承認されていることから、本剤も承認が期待されている。

<要望用法・用量について>

・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。1部の臨床研究では、人種による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、最近承認された小児腎移植の用量である300~600mg/m<sup>2</sup>の1日2回投与が望ましいと考えられる。

<臨床的位置づけについて>

・ループス腎炎は、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IVC、AZA、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）と多くがあるように見えるが、何れも発ガン、生殖機能不全、血球減少、腎毒性等重篤な副作用な副作用が高頻度に発生する薬剤であり、副作用プロファイルが異なる薬剤の承認が求められる。特に小児では、ステロイドの成長障害対策が課題であり、ステロイド等併用薬の減量、中止等によりQOLの大幅な改善を図ることが可能と考えている。また、治療前抵抗性の進行性血管炎（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も同様である。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

小児用量の設定に関しては、小規模の薬物動態試験により投与量、AUCと効果、安全性に関する検討を実施する必要があると考える。

#### 5. 備考

--

#### 6. 参考文献一覧

- 1) National Guideline Clearinghouse (Web)
- 2) Malani.S et al. Mycophenolate Mofetil (MMF): Physician Prescribing Practices. ACR2010 (アメリカリウマチ学会学術集会抄録集) 1866
- 3) Bertsias G, et al. Ann Rheum Dis. 2008 Feb;67(2):195-205. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics.

- 4 ) Chan TM, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med 2000;343:1156–62.
- 5 ) Chan TM, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2005;16:1076–84.
- 6 ) Ginzler EM, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med 2005;353:2219–28.
- 7 ) Ong LM, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. Nephrology (Carlton) 2005;10:504–10.
- 8 ) Contreras G, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 2004;350:971–80.
- 9 ) Houssiau FA, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. Ann Rheum Dis. 2010;69:2083-9.
- 10 ) Ginzler EM, et al. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. Arthritis Rheum. 2010;62:211-21.
- 11 ) Merrill JT, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. Arthritis Rheum. 2010 Jan;62(1):222-33.
- 12 ) Radhakrishnan J, et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. Kidney Int. 2010;77:152-60.
- 13 ) Appel GB, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol. 2009;20:1103-12.
- 14 ) Bao H, et al. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. J Am Soc Nephrol. 2008;19:2001-10.
- 15 ) Ginzler. M. et al. Aspreva Lupus Management Study (ALMS): Maintenance Results. ACR2010 (アメリカウマチ学会学術集会抄録集) 2085
- 16 ) Isenberg D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. Rheumatology (Oxford). 2010;49:128-40.
- 17 ) Radhakrishnan J, et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. Kidney Int. 2010 77(2):152-60.
- 18 ) Sinclair A, et al. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy

- for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus*. 2007;16:972-80.
- 1 9 ) Wang J, et al. Induction therapies for class IV lupus nephritis with non-inflammatory necrotizing vasculopathy: mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2007;16:707-12.
  - 2 0 ) Grootsholten C, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2006;70:732-42.
  - 2 1 ) Kazyra I, et al. Mycophenolate mofetil treatment in children and adolescents with lupus. *Arch Dis Child*. 2010 Dec;95(12):1059-61
  - 2 2 ) Aragon E et al. Good outcomes with mycophenolate-cyclosporine-based induction protocol in children with severe proliferative lupus nephritis. *Lupus*. 2010 Jul;19(8):965-73.
  - 2 3 ) Falcini F, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of Juvenile onset SLE: a multicenter study. *Lupus* 2009; 18: 139-43.
  - 2 4 ) Filler G, et al.: Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children. *Pediatr Nephrol* 2003, 18:445-9.
  - 2 5 ) Buratti S, et al. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001;28:2103-8.
  - 2 6 ) Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:833-9.
  - 2 7 ) Han F, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol*. 2011;33:185-92.
  - 2 8 ) Hiemstra TF, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:2381-8.
  - 2 9 ) Le EN, et al. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1104-7
  - 3 0 ) Shinjo SK, et al. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1871-5.
  - 3 1 ) Liossis SN, et al. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1005-8.
  - 3 2 ) George K, et al. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1603-1611.
  - 3 3 ) Uleryk EM, et al. Mycophenolate Mofetil for Induction Treatment of Lupus Nephritis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol* 2011;38;69-78.
  - 3 4 ) Zhu B, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of

severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22: 1933–1942.