

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児腎臓病学会)	
	<input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)	
<input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)		
優先順位	第 3 位 (全 7 要望中)	
要望する医薬品	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) 250m g
	会社名	中外薬品工業株式会社
	国内関連学会	日本小児リウマチ学会、日本リウマチ学会 (選定理由) リウマチ科も主科となることが多いため
	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 (要望する効能・効果について記載する。)	小児ループス腎炎
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	小児: 600~1,200 mg/m ² /日 (分 2) 《上限 2,000mg/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)
「医療上	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)	

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。）

- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

（上記の基準に該当すると考えた根拠）

全身性エリテマトーデス（以下 SLE）は、抗 DNA 抗体を中心とする多彩な自己抗体による自己免疫性炎症疾患である。SLE の臓器病変は、腎臓、脳神経、皮膚、血液、消化管、心臓、肺など多岐にわたるが、中でも腎臓病変を発症したものをループス腎炎と呼ぶ。ループス腎炎は小児 SLE の 80%以上が発症し、もっとも大きな予後決定因子の一つである。1980 年代初頭のわが国の小児 SLE の 5 年生存率は約 50%であった。その後、免疫抑制療法の進歩により、現在では 5 年生存率は 95%まで改善しているものの、SLE 及びループス腎炎は、発症後に再燃することが多く、治癒することは殆どないため、生涯にわたりステロイド薬、免疫抑制薬の服用を余儀なくされる。2005 年の調査でも調査時に 4 人に 1 人（23%）の患者が寛解を維持できていないと報告されている。再燃時の治療としては、ステロイド薬や免疫抑制薬の増量や変更を必要とするため、それらの薬剤の副作用も大きな問題となる。これらの事象より、適応疾患の重篤性は、判断基準「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考えた。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- 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
- 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

（上記の基準に該当すると考えた根拠）

(1) 小児全身性エリテマトーデス・ループス腎炎の頻度・予後について

わが国における小児全身性エリテマトーデス（以下 SLE）の患者数は 1997 年の小児 SLE の全国調査で 405 名であり、発症後 3 年以内に約 90%の患者がループス腎炎を合併していると報告されている。現在でもほぼ同様の患者数が存在すると推定される。小児 SLE においてループス腎炎はほぼ必発である。ループス腎炎を放置すると、腎病変が慢性化し、腎機能障害をきたす。

わが国の小児 SLE の生命予後は、ステロイドが治療の中心であった 1980 年代初頭では、5 年生存率が約 50%であった。しかし、その後の免疫抑制療法の進歩により、現在では 5 年生存率は 95%まで改善している。2005 年の報告では、わが国の小児リウマチ専門 6 施設を 1995 年から 2004 年末までに受診した 79 名の小児患者の予後は、死亡 5 名（6.3%）、腎機能障害（3.8%）であり、いまなお重篤な経過を取る患児が存在していることを示している。また、ルー

プス腎炎の 10-15%が末期腎不全となり、透析療法を必要とする。実際、2010年のわが国の新規透析導入患者うちループス腎炎によるものは、286名（全体の0.8%）であった。

(2) 現在国内で承認されている小児ループス腎炎の治療薬について

前項に述べたように小児 SLE の 5 年生存率は過去 20 年で大きく改善された。生存率の改善の背景には、免疫抑制薬の進歩と治療への積極的な導入がある。重症とされる増殖型ループス腎炎（INS/RPS 分類）の国際的な標準治療は、ステロイドパルス療法を含むステロイド薬とシクロホスファミド大量静注療法による「寛解導入療法」にひき続き、経口ステロイド薬と免疫抑制薬（アザチオプリン、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス）等で再燃を防止し長期寛解をめざす「維持療法」の二段構えの治療である。しかし、現在、わが国で小児ループス腎炎の治療薬として承認されているのは、アルキル化剤シクロホスファミド静注剤と代謝拮抗薬アザチオプリンだけである。代謝拮抗薬ミコフェノール酸モフェチルは、本邦では成人・小児ともにループス腎炎の治療薬として承認されていない。代謝拮抗薬ミゾリビンと抗カルシニューリン薬タクロリムスとは、本邦では成人ループス腎炎の治療薬としては承認されているが、小児への適応はない。

(3) 現在国内で承認されている小児ループス腎炎治療薬の問題点について

現在本邦で承認されているシクロホスファミドは「寛解導入療法」の軸となる免疫抑制薬であるが、月経不順、無精子症などの性腺障害や悪性リンパ腫・膀胱がんなどの晩期の発がん性等の重篤な副作用があるため、一生に使用できる総投与量が限られている。小児 SLE・ループス腎炎は思春期以降の女子に好発するため性腺障害は重大な問題であり、シクロホスファミド大量静注療法による性腺障害の回避を目的に、治療回数や一回当たりの投与量を減らす等の方法が海外では検討されている。

アザチオプリンは、「維持療法」の国際的な標準治療薬の中で、唯一わが国で小児への適応が承認されている経口免疫抑制薬であるが、脱毛、白血球減少、膵炎、消化器症状などの副作用が日本人では欧米人に比較して多いため、治療からの脱落者も多い。アザチオプリンの長期使用にともなう悪性リンパ腫の危険も大きな問題である。加えて、これら 2 剤の開発は 1970 年代であり、最新の免疫抑制薬とは言い難い。

小児 SLE・ループス腎炎の生命予後は改善したものの、再燃することが多く、小児 SLE・ループス腎炎患者は生涯にわたりステロイド薬と免疫抑制薬の継続を余儀なくされる。よって、小児 SLE・ループス腎炎の治療薬には、再燃を予防し長期寛解を得ると同時に長期に使用可能な副作用の少ない免疫抑制薬が強く望まれる。しかしながら、現在の国内承認薬には安全性の面で問題があり、国内承認薬と同等かより有効性が高く、より副作用の少ない安全性の高い免疫

抑制薬が利用可能となることが強く期待されている。さらに国内承認薬シクロホスファミド、アザチオプリンで十分な治療効果が得られない患者が少なからず存在し、また副作用により国内承認薬の使用ができない患者に対する治療薬の開発も強く期待されている。

(4) 要望医薬品ミコフェノール酸モフェチルについて

ミコフェノール酸モフェチルは、リンパ球の核酸合成（プリン体）を阻害することでリンパ球の増殖と活性化を抑制する免疫抑制薬で代謝拮抗薬に属する。国内では、成人における腎移植後の難治性拒絶反応の治療薬、臓器移植（腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓）後の拒絶反応抑制薬として承認されている。小児においては、小児腎移植患者を対象とした有効性・安全性、薬物動態を評価するためのミコフェノール酸モフェチルの多施設共同オープンラベル臨床試験（文献1）により、ミコフェノール酸モフェチル（600～1,200 mg/m²/日、分2経口投与）の腎移植後の拒絶反応抑制効果と安全性が示唆され、国内小児腎移植患者は、国内成人腎移植患者、米國小児腎移植患者と同様の薬物動態を示すことが報告されている。第1回開発要望に小児腎移植への適応拡大を要望し、2011年4月27日より保険償還が開始され、中外製薬株式会社により、2011年5月に薬事申請が行われている。

ミコフェノール酸モフェチルは、欧米等6か国で成人、小児ともに「SLE」や「ループス腎炎」の効能・効果で承認されているものの、2008年のヨーロッパリウマチ学会ガイドライン（文献2；Ann Rheum Dis 2008;67:195-205）に、寛解導入治療薬（シクロホスファミドと同等の効果をもち、かつシクロホスファミドより副作用が少ない）として推奨され、またアザチオプリンが使用できない患者や再燃例の維持療法薬として使用すべきと記載されている。米国では、Compendiumの一つであるDRUGDEXにはびまん性増殖性ループス腎炎の治療薬として掲載されており広く使用されている実態がある。

寛解導入療法に関するメタ・アナリシス（文献3；Lupus 2010 19;703-710）でも、ミコフェノール酸モフェチルは、シクロホスファミドと比較して、寛解率、死亡率、感染症、治療反応性等において同等であり、無月経症や白血球減少といった重篤な副作用が少ないことが示されている。維持療法に関するメタ・アナリシス（文献3）では、ミコフェノール酸モフェチルはアザチオプリンと同等の効果があるとしている。さらに12歳以上の小児を含む維持療法としての、ミコフェノール酸モフェチルとアザチオプリンのランダム化比較試験（文献3）では、3年間の観察期間の再燃率は、それぞれ40.7%と59.8%であり、ミコフェノール酸モフェチルが優れていたと報告されている。

上記より要望医薬品ミコフェノール酸モフェチルは、欧米小児・成人の「SLE」・「ループス腎炎」において、寛解導入および維持療法の治療薬として有効性が示されており、安全性についても既承認薬であるシクロホスファミド、アザチオプリンと比較して重篤な事象が少ないと考えられる。

	<p>要望医薬品ミコフェノール酸モフェチルは、わが国でも小児ループス腎炎に対して適応外使用されていることが明らかとなっている。日本人小児ループス腎炎患者に対する要望医薬品ミコフェノール酸モフェチルの有効性、適正用量は臨床試験において証明されていないものの、ヨーロッパリウマチ学会ガイドラインで寛解導入および維持療法の治療薬として推奨されていること、また副作用のリスクのために既承認薬シクロホスファミドやアザチオプリンを使用できない患者がいることを勘案すると、小児ループス腎炎患者に対して有用である可能性があり、国内で適正な用量で安全に使用できることが望ましい。</p> <p>(5) 医療上の有用性の判断基準への該当性について</p> <p>以上より、要望医薬品ミコフェノール酸モフェチルは医療上の有用性の判断基準「ウ 欧米等において標準的療法に位置付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」に該当すると考える。</p>																								
備考	<p><要望した関連する薬剤の優先順位について></p> <p>(1) 今回要望した2つの小児ループス腎炎の治療薬について</p> <p>ミコフェノール酸モフェチルは、欧米においても成人・小児のループス腎炎の治療薬として承認されていないものの、成人・小児のループス腎炎に対する標準治療薬として使用されているが、本邦では、成人・小児ともにループス腎炎の効能・効果では承認されていない。</p> <p>タクロリムス水和物は、国内で成人のループス腎炎（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）の治療薬として承認されているものの、小児への適応がない。</p> <p>*今回要望した2つの小児ループス腎炎治療薬の概略</p> <table border="1" data-bbox="304 1491 1385 1870"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>一般名</th> <th>製造販売企業</th> <th>規格</th> <th>用量</th> <th>投与経路</th> <th>投与頻度</th> <th>適応病型</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>セルセプト</td> <td>ミコフェノール酸モフェチル</td> <td>中外製薬</td> <td>カプセル</td> <td>26-35mg/kg, 1200mg/m² 最大 2g/日</td> <td>経口</td> <td>1日2回</td> <td>ループス腎炎</td> </tr> <tr> <td>プログラフ</td> <td>タクロリムス水和物</td> <td>アステラス製薬</td> <td>カプセル</td> <td>0.05-0.1mg/kg 最大 3mg/日</td> <td>経口</td> <td>1日1回</td> <td>ループス腎炎</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	一般名	製造販売企業	規格	用量	投与経路	投与頻度	適応病型	セルセプト	ミコフェノール酸モフェチル	中外製薬	カプセル	26-35mg/kg, 1200mg/m ² 最大 2g/日	経口	1日2回	ループス腎炎	プログラフ	タクロリムス水和物	アステラス製薬	カプセル	0.05-0.1mg/kg 最大 3mg/日	経口	1日1回	ループス腎炎
販売名	一般名	製造販売企業	規格	用量	投与経路	投与頻度	適応病型																		
セルセプト	ミコフェノール酸モフェチル	中外製薬	カプセル	26-35mg/kg, 1200mg/m ² 最大 2g/日	経口	1日2回	ループス腎炎																		
プログラフ	タクロリムス水和物	アステラス製薬	カプセル	0.05-0.1mg/kg 最大 3mg/日	経口	1日1回	ループス腎炎																		

*今回要望した2つの小児ループス腎炎治療薬のヨーロッパリウマチ学会のガイドライン上の位置づけ

	一般名	寛解導入療法	寛解維持療法
本邦で既承認	アザチオプリン	○	◎
	シクロホスファミド	◎	
今回要望した医薬品（優先順位の高い順に記載）	ミコフェノール酸モフェチル	○	◎
	タクロリムス	記載なし	記載なし

(2) 今回要望した2つの小児ループス腎炎治療薬の優先順位について

●優先順位1位：要望医薬品ミコフェノール酸モフェチル（本要望書記載の要望医薬品）

本邦でループス腎炎治療薬として承認されているシクロホスファミドは、2008年のヨーロッパリウマチ学会ガイドライン（文献2）において推奨されているが、性腺障害は、シクロホスファミドの投与量および投与期間に依存し、治療上の問題であると記載されている。

一方ミコフェノール酸モフェチルは、寛解導入治療薬としてシクロホスファミドと同等の効果がありかつシクロホスファミドより副作用が少ない薬剤として推奨されている。さらにアザチオプリンが使用できない患者や再燃した患者への維持療法薬として推奨されている。

本邦では、本医薬品と同じ作用機序をもつアザチオプリンやミゾリビン（小児への適応なし）が小児ループス腎炎に使用されているが、治療効果が不十分な場合や副作用が問題となる場合が少なくなく、こうした患者には本医薬品が適応外使用されているのが現状である。欧米で成人及び小児ループス腎炎の標準治療薬として使用されている本医薬品は、本邦の小児ループス腎炎の治療薬としての開発が臨床現場で切望されており、本医薬品を優先順位1位とした。

●優先順位2位：要望医薬品タクロリムス水和物（本要望書に記載されていない他の関連する要望医薬品）

要望医薬品タクロリムス水和物は、欧米では成人・小児においてループス腎炎の効能効果で承認されておらず、また欧米のガイドラインにも掲載されていない。

一方、本邦では、タクロリムス水和物は、成人のループス腎炎（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）の治療薬として承認されているものの、小児への適応はない。タクロリムス水和物は、小児ループス腎炎治療薬の主流となる医薬品ではないが、アルキル化剤のシクロホスファミド、代謝拮抗薬のアザチオプリン、ミゾリビン（小児適応なし）、ミコフェノ

<p>ール酸モフェチル（小児適応なし）と作用機序が異なっており、これらの医薬品で十分な治療効果が得られない患者に有用である可能性がある。実際にこうした患者には本医薬品が適応外使用されている現状があり、適正で安全な使用のためにも小児に適応拡大されることが望まれる。以上より要望医薬品タクロリムス水和物を優先順位 2 位とした。</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、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" 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>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th 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）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </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）	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		豪国	販売名（企業名）	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考
	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）	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																																																								
豪国	販売名（企業名）	承認なし																																																							
	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 (欧米等 6 か</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>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">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）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		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）																																																						
	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>国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての、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。）</p>	<p>米国</p>	<p>ガイドライ ン名</p>	
		<p>効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）</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 の根拠論文</p>	—
		<p>備考</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 Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. (ヨーロッパ全体のガイドライン：文献2)</p>
		<p>効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）</p>	<p>ループス腎炎</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>量の記載なし</p>
		<p>ガイドライン の根拠論文</p>	<p>Chan TM, et al. N Eng J Med 2000;343:1156-62 Chan TM, et al. J Am Soc Nephrol 2005;16:1076-84 Ginzler EM, et al. N Eng J Med 2005;353:2219-28 Ong Lm, et al Nephrology 2005;10:504-10</p>
		<p>備考</p>	—
	<p>独国</p>	<p>ガイドライ ン名</p>	—
		<p>効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）</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</p>	—

		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) MEDLINE(PubMed)にて以下のキーワード検索を実施した（2011年9月15日現在）

① lupus, nephritis, clinical, trial, mycophenolate

Results 88

② lupus, nephritis, clinical, trial, mycophenolate pediatric

Results 4

<海外における臨床試験等>

(1) 無作為化比較試験等の公表論文

1) 成人活動性ループス腎炎患者を対象としたミコフェノール酸モフェチル（MMF）の第Ⅲ相シクロホスファミド（CYC）静注パルス療法（ICV）対照二重盲検無作為化比較試験（文献4 Arthritis Rheum, 2010.）

目的	ループス腎炎患者における腎関連および非腎関連の臨床症状に対する効果を比較検討
方法	成人活動性ループス腎炎患者（腎生検で確認した Class III、IV、あるいは V）370 名(男性 57 名、女性 323 名、エントリー時平均年齢 =31.9±10.7 歳) を MMF 群：185 名（男性 28、女性 157）、ICV 群：185 名（男性 29、女性 156）に割り付け、24 週間投与した。
用法用量	MMF：投与開始 1 週目 1.0 g/日、2 週目 2.0 g/日、3 週目以降 3.0 g/日 分 2 投与 ICV： 0.5-1.0 g/m ² /月 プレドニゾン併用：初期投与量 60 mg/日、その後 2 週毎に 10 mg/日 ずつ減量し 40 mg/日にする。さらに 40 mg/日から 2 週毎に 5 mg/日 ずつ減量し、10 mg/日にする。その後、4 週間の安定的な反応性が確認 できたら 10 mg/日以下に減量
評価項目	有効性・安全性評価は導入 2 および 4 週目、それ以降は 4 週毎に実施。 Whole body disease activity, (BILAG：the British Isles Lupus Assessment Group の 病態活性インデックスを含む),SLEDAI, 免疫学的項目
結果	両群で全身病態活性の指標として検討したBILAG（一部改変）インデ

	<p>ックスの改善効果が認められた。SELENA-SLEDAIスコアでの検討では、両群で寛解導入、皮膚粘膜系・筋骨格系、心血管/呼吸器系および脈管系で改善が見られ、Flare発現は抑えられた。両群で、C3, C4およびCH50の補体系のレベルとanti-double-stranded DNA抗体の力価は正常だった。</p>
<p>2) ループス腎炎患者を対象としたミコフェノール酸モフェチル (MMF) の第Ⅲ相シクロホスファミド (CYC) 静注パルス療法 (IVC) 対照二重盲検無作為化比較試験 (文献5 J Am Soc Nephrol, 2009.)</p>	
方法	<p>20カ国88施設のループス腎炎患者 (腎生検で確認したIS NRP 2003 class III, IV-S or IV-G, V, III+V, or IV+V) 370名 (年齢12~75歳、エントリー時平均年齢=31.9±10.7歳、男性57名、女性323名) をMMF群: IVC群=1:1になるように割り付け、導入療法として24週間投与した。</p>
用法用量	<p>MMF: 目標用量を第1週1.0g/日、2週目2.0g/日、3週目以降3.0g/日分2投与とし、副作用発現により2g/dayに減量する IVC: NIHプロトコル (変法) に従い、0.5~1.0g/m²の月1回パルス投与</p>
併用薬	<p>両群には経口プレドニソンを投与 (初期用量60mg/dayから漸減)。</p>
評価項目	<p>主要評価項目: 治療反応症例の比率およびクレアチニンの安定化/改善 副次的評価項目: 完全寛解及び部分寛解症例割合、病態活動性と要害、安全性、腎機能改善 (タンパク尿、s-Cre、尿円柱など)、その他</p>
結果 (有効性)	<p>主要評価項目治療反応症例の比率およびクレアチニンの安定化/改善は、両群で有意差は認められなかった (MMF: 56.2% 185名中104名、IVC: 53.0% 185名中98名)。副次的評価項目も両群で同等だった。</p>
結果 (安全性)	<p>死亡例はMMF群で9名、IVC群で5名だった。その他、重篤な副作用発現、感染症発現に関して両群で統計学的有意差は認められなかった。</p>
結論	<p>MMFとIVCの比較試験で両群はほぼ同等で試験の目的は達成できなかったが、両群の多くの患者で臨床的改善が認められた。</p>
<p>3) 若年発症SLE患者を対象としたミコフェノール酸モフェチル (MMF) の多施設共同レトロスペクティブ観察試験 (文献6 Lupus, 2009.)</p>	
方法	<p>以下のいずれかを満たす若年発症SLE患者26名 [MMF投与開始時年齢15.9歳 (7.5-26.8歳)] にMMFを投与した [投与期間 24±14.8ヶ月 (2-52ヶ月)] ① ステロイドand/or CYC、AZA、CyAなどの投与でも進行性腎機能低下あるいは腎機能悪化はないものの病態改善が見込めない患者</p>

	② ステロイド あるいはCyAの副作用が出る患者
用法用量	MMFは、初期投与量として20-25 mg/kg/day (1000 mg/Day)、その後、1.5-2 g/dayまで増量
評価項目	<p>【全身評価】 以下の項目をベースラインおよび少なくとも6ヶ月ごとに観察した。 小児臨床評価：所見、体重、身長、血圧など 生化学検査：全血血算、ESR、CRP、血清ANA、抗dsDNA抗体、肝機能テスト、凝固検査、補体C4検査 腎機能：24時間尿蛋白、尿沈渣、尿アルブミン濃度、s-Cr濃度 その他：クームテスト、抗カルジオリピン抗体、抗β2GPI抗体、LAC 病態活性：SLEDAI</p> <p>【病態評価】 完全寛解：蛋白尿<0.3 g/day+尿沈渣所見正常and/or s-Cr濃度正常化 部分寛解：蛋白尿 0.3~3.0g/day+ s-Cr濃度正常化</p>
結果	<p>病態活動性低下およびステロイド減量した患者：14/26名 (54%) 病態安定化した患者：8/26名 (31%) 効果なし：4/26名 (15%) 腎機能悪化なし患者13名では、9名 (69%) と反応良好だった。 腎機能悪化患者13名では、MMF有効5/13名 (38%)、一部有効4/13名 (31%)、無効4/13名 (31%) 重篤な副作用は発現なし、2名で消化器症状、腹部痛により投与中止</p>

4) 小児期発症ループス腎炎患者を対象としたミコフェノール酸モフェチル (MMF) の観察研究 (文献7 J Rheumatol, 2001.)

対象	<p>小児期発症ループス腎炎患者11名 [(男性 2/11、女性 9/11、平均12.3歳 (13.3~17.0歳)]</p> <p>① 積極的な長期治療 (ステロイド± cytotoxic drugs : 静注/経口シクロホスファミド、アザチオプリン) にも係わらずコントロール不良な腎炎And/or</p> <p>② メチルプレドニゾロン静注パルス併用含む漸減ステロイド投与量0.5 mg/kg/day以下でもコントロール不良な腎炎</p>
前治療	シクロホスファミド (CYC) 静注 (平均累積用量 9.32 g; range, 2 to 17.1) : 5名、CYC経口投与 : 1名、AZA経口投与 : 3名、経口MTX投与 : 1名、ステロイド投与のみ : 5名、メチルプレドニゾロン静注パルス療法 : 4名
MMF の用法用量	MMF投与 : 17~42 mg/kg/day (中央値22 mg/kg/day) あるいは1.25~2.25 g/day (中央値 1g) 分2投与、平均投与期間 : 9.8ヶ月 ((range 3-17ヶ月)
併用薬	試験期間中、全患者はプレドニゾン併用、7/11 名はハイドロクロ

	ロキンを併用した。
試験期間	~17ヶ月
観察項目	<p>臨床・生化学の評価項目：SLEDAIスコア、全血血算、抗核抗体、抗dsDNA抗体、補体C3/C4</p> <p>腎機能評価項目：24時間タンパク尿（g/24h）、CCl（ml/min）、s-Cr（mg/dl）</p> <p>治療効果の評価基準（効果ありと判定）</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ SLEDAIスコア：少なくとも2ポイントの改善が見られた場合 ➢ タンパク尿：0.5 g/24h以上の減少 ➢ s-Cr：0.2 mg/dl以上の減少 ➢ CCl：少なくとも10 ml/minの増加 ➢ 抗dsDNA抗体価：少なくとも50 IU/mlの減少 <p>補体：片方あるいは両方の10 mg/dl以上の改善</p>
結果	<p>腎機能：膜性腎症4名では全員正常化したが、増殖性腎炎患者では殆ど効果なし。</p> <p>SLEDAIスコア：10/11名で明らかに減少。</p> <p>抗dsDNA抗体価・補体成分濃度：80%の患者は改善または現状維持。</p> <p>6/11名（55%）は腎機能低下せずに併用薬プレドニゾン減量可能。</p> <p>副作用は8/11名（73%）に発現したが、用量非依存性だった。副作用内訳：感染症、白血球減少、悪心搔痒感、頭痛、倦怠感</p>
<p><日本における臨床試験等></p> <p>1) 上記に記載したキーワードで文献検索した結果、日本における臨床試験成績はなかった。</p>	

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

<p>1) コクランレビュー (Cochrane Database Syst Rev 2004;(1):CD002922)</p> <p>コクランレビューには、メタ・アナリシスはない。ミコフェノール酸モフェチルについては一本の論文のみ引用されており、詳細な記述はなし。</p> <p>2) <u>Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis.</u> (文献3)</p> <p>ループス腎炎における免疫抑制薬の有効性と安全性をシクロホスファミドと比較して評価することを目的に、実施された10の無作為化比較試験で統合解析を行った。寛解導入療法として、ミコフェノール酸モフェチルをシクロホスファミドと比較した。ミコフェノール酸モフェチルは、完全寛解/部分寛解率を増加させなかったが、無月経症や白血球減少といった重篤な副作用の相対リスクが低かった。結論として、ミコフェノール酸モフェチルは、シクロホスファミドと同等の有効性があり、ループス腎炎寛解導入療法としてはシクロホスファミドよりも安全性が高いとしている。</p>
--

(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) Pediatric Rheumatology (2010)

小児 SLE における使用経験が少ないことを断わったうえで、過去の成人を主としたメタ・アナリシス、無作為化比較試験をもとに、「ミコフェノール酸モフェチルはシクロホスファミドと同等もしくは優れており、シクロホスファミドより安全性が高いと記載されている。長期の観察データ (5-10 年) が不足している点も記載されている。

2) Pediatric Nephrology (2009) Springer

寛解導入療法として、ステロイドパルス療法、シクロホスファミド静注療法、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルが記載されている。

ミコフェノール酸モフェチルについては、過去のメタ・アナリシス (1 本)、ランダム化比較試験 (3 本) 等の内容を列挙。どの結果も、ミコフェノール酸モフェチルはシクロホスファミドと同等もしくは優れていると記載されている。

維持療法について、適正な免疫抑制薬と適正な治療期間については未だ検討中と記載されている。3 カ月おきのシクロホスファミド大量静注療法に比較しミコフェノール酸モフェチルもしくはアザチオプリンで維持療法を行った群が死亡や腎不全が少なかったという 1 本の論文が記載されている。ミコフェノール酸モフェチルがアザチオプリンよりも維持療法の治療薬として優れているかは 2 つの進行中の臨床試験 (Meintain、ALMS) 結果により回答すべきと記載されている。

3) ハリソン内科学

成人の内科学の教科書であるが、重症臓器病変を伴う SLE ではミコフェノール酸モフェチルは寛解導入療法としても、維持療法としても推奨されている。

<日本における教科書等>

1) リウマチ病学テキスト (日本リウマチ学会、日本リウマチ財団)

上記のハリソン内科学の下りを引用している。

(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>

1) 欧州リウマチ学会ガイドライン

(文献 2EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics Ann Rheum Dis. 2008;67:195-205.)

要望医薬品ミコフェノール酸モフェチルのエビデンスレベル ; II (1 つ以上のランダム化比較試験あり)

要望医薬品ミコフェノール酸モフェチルの推奨グレード；A（科学的根拠があり行うよう強く勧められる）

成人・小児のループス腎炎の治療として、ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法は末期腎不全を予防するのに有効であると記載されている。シクロホスファミドは、長期の臨床試験（13本）において有効性が示されているが、性腺障害は、シクロホスファミドの投与量および投与期間に依存し、治療上の問題であると記載されている。ミコフェノール酸モフェチルは、短～中期の試験（8本）により、シクロホスファミド静注療法と同等の有効性があると記載されている。本ガイドラインは、ミコフェノール酸モフェチルを少なくとも6ヶ月以内に寛解しない患者への寛解導入治療薬として、さらにアザチオプリンが使用できない患者や再燃した患者への維持療法薬として使用することを推奨している。

<日本におけるガイドライン等>

記載なし

（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）本邦での臨床試験成績

なし。

2）本邦での臨床使用実態

臨床使用実態調査はないが、症状詳記などの対応により、小児腎臓病、小児リウマチを専門とする施設において、小児ループス腎炎に対し、要望医薬品ミコフェノール酸モフェチルが適応外使用されていることが明らかとなっている。

（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>

1）以下の理由から、要望効能・効果は「小児ループス腎炎」とした。

- 欧米で実施された臨床試験の対象が、小児を含む成人主体のループス腎炎であること。
- ヨーロッパリウマチ学会のガイドラインにおいても、ループス腎炎（小児を含む）を対象に治療方針が示されていること。
- ループス腎炎の診断基準は国内外、成人小児間で差がなく、本邦の医療現場で「小児ループス腎炎」と診断していること。
- また、本邦成人で既に承認されている類薬アザチオプリン、ミゾリビンの効能・効果が「ループス腎炎」となっていること

<要望用法・用量について>

1）現時点では、中外製薬株式会社により、2011年5月に小児腎移植への適応拡大の

ための薬事申請されている用法・用量、「600～1,200 mg/m²/日 1日2回経口投与、最大投与量 2,000 mg/日」を要望する。本用法・用量は、小児腎移植患者を対象とした有効性・安全性、薬物動態を評価するためのミコフェノール酸モフェチルの多施設共同オープンラベル臨床試験（文献1）により、安全性が示唆され、国内小児腎移植患者において安全性が示唆されること、薬物動態は国内成人腎移植患者、米國小児腎移植患者と同様であることが報告されている。本邦における最終的な本剤の用法・用量については、実施される日本人小児ループス腎炎患者対象の臨床試験成績、使用実態調査等を踏まえて決定することが適切であると考え

<臨床的位置づけについて>

- 1) 要望医薬品ミコフェノール酸モフェチルは、欧米で成人及び小児ループス腎炎の治療薬として承認されていないものの、欧州リウマチ学会ガイドラインにおいて、ループス腎炎（小児を含む）の寛解導入薬、維持療法薬として推奨されている。国内で既に承認されているシクロホスファミドやアザチオプリンと比較しても有効性は同等であり、安全性はより高いと考えられている。ミコフェノール酸モフェチルは、特に維持療法薬として、シクロホスファミドやアザチオプリンによる副作用でその使用が困難である患者、これらの薬剤によっても再燃を繰り返す患者に対しては有用であると考えられる。以上より小児ループス腎炎患者が「健常児と同様の生活と平均余命の達成」を可能とするうえで、大変に有用で適応拡大が切望される薬剤である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 本邦において、小児 SLE 患者は約 500 人、うち小児ループス腎炎患者は約 400 人と推定される。年間の新規発生患者数は決して多くない。本邦における小児ループス腎炎患者数が多くないこと、要望医薬品ミコフェノール酸モフェチルは、既に国内で小児ループス腎炎患者に適応外使用されている現状から、新規発生患者を対象とした大規模なプラセボ対照無作為化臨床試験を実施することは難しいと考えるが、日本人小児ループス腎炎患者における有効性及び安全性が検討できるような、既承認薬治療を対照とした無作為化臨床試験の実施が必要と考える。
小児ループス腎炎の診療経験の豊富な、小児腎臓病学会と小児リウマチ学会の関連施設で本医薬品の使用実態調査を行うとともに、欧米で実施された臨床試験プロトコルを参考に、新規発生患者は寛解導入割合及び寛解維持期間を、再燃患者は寛解維持期間を有効性評価項目とするような、小規模の有効性と安全性のランダム化比較試験が実施されることが考慮される。
- 2) 要望医薬品ミコフェノール酸モフェチルの開発対象については、欧州ガイドライ

ンで、本医薬品はループス腎炎の寛解導入薬としてだけでなく、6ヶ月以内に寛解しない患者、アザチオプリンが使用できない患者や再燃した患者への維持療法薬として推奨されていることから、新規発生患者だけでなく、既承認薬で治療が困難な患者にも本医薬品は有用である可能性があり、小児ループス腎炎の寛解導入療法、維持療法の両方の治療薬として利用可能となるように、臨床開発を行うことが望ましいと考える。

(名：寛解導入療法であれば ISN/RPS 分類 class III もしくは IV のループス腎炎を対象にシクロホスファミド大量静注療法（6回投与）との比較試験。

維持療法では ISN/RPS 分類 class III もしくは IV のループス腎炎に対してシクロホスファミド大量静注療法（6回投与）による寛解導入後に、アザチオプリンもしくはわが国で広く使用されているミゾリビンとの比較試験)

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 飯島一誠, 佐古まゆみ, 他. 小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの多施設オープンラベル臨床試験～有効性・安全性、薬物動態の評価～
- 2) 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. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:195-205.
- 3) Lee YH, Woo J-H, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2010;19:703-710.
- 4) Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, 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 Oct;62(10):3005.
- 5) Gerald BA, Gabriel C, Mary AD, et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 1103-1112.
- 6) Falcini F, Capannini S, Martini G, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of juvenile onset SLE: a multicenter study. *Lupus.* 2009;18:139-143.
- 7) Silvia B, Ilona SS, Charles H, et al. Mycophenolate Mofetil Treatment of Severe Renal Disease in Pediatric Onset Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2001;28:2103-2108.