

(別添様式)

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 1 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) 250 mg
	会社名	中外薬品工業株式会社
	国内関連学会	なし (選定理由)
	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。)	小児期発症ネフローゼ症候群 (頻回再発型)
	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 (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)

<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 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 （上記の基準に該当すると考えた根拠）</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。</p> <p>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。これらの事柄より、本疾患は、ウの「その他の日常に著しい影響を及ぼす疾患」に適応するものと考えた。</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 checked="" 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>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>（1）小児ネフローゼ症候群の病型、頻度、予後について</p> <p>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。小児ネフローゼ症候群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の第1選択薬は経口副腎皮質ステロイド薬（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、</p>
--	--

「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。

(2) 現在国内で承認されている小児ネフローゼ症候群免疫抑制剤療法の治療薬について

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薬物治療ガイドライン（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る。シクロスポリンは、再発抑制効果、ステロイド薬からの離脱効果が高く、国内では第一選択薬として使用されることが多い。ミゾリビンは、効果や副作用を考慮し適応外使用されている。

(3) 国内小児ネフローゼ症候群免疫抑制薬療法の治療薬の問題点

現在国内で承認されているシクロスポリンは、再発抑制効果、ステロイド薬からの離脱効果が高いものの、大半の患者はシクロスポリンの中止にともない、再度頻回再発型に戻ってしまうことが問題である。実際、国内の臨床試験において、シクロスポリン投与開始後 2 年間で再発は約 40～50%の患者に、頻回再発化は約 10～20%の患者に認められている（文献 2）。

さらに、シクロスポリンに反応しない患者が約 20%存在することに加え、効果を認める約 1/3 から 1/4 患者に次第に薬効が減弱する事態（タキフィラキシー）が認められること、シクロスポリンは慢性腎障害や神経毒性（白質脳症）などの重篤な副作用があり、注意を要することが問題点としてあげられる。シクロスポリン中等量を 2 年間以上投与すると慢性腎障害の頻度が増加することから長期投与は困難である。とりわけ、成人期まで持ち越す患者では、長期の治療期間を必要とするが、途中で中断を余儀なくされる事態も少なくない。シクロスポリンはその他に、高血圧、感染症、多毛、歯肉肥厚という副作用を有する。多毛は重篤な副作用ではないがほぼ必発で、体幹、上肢、下肢、顔面に太い体毛が密生し、小児患者（特に思春期の患者）では、いじめ、劣等感、怠薬などの問題につながることもある。

現在国内で承認されているシクロホスファミドは、海外臨床試験より頻回再

発型に対する有効性が示されているが、頻回再発型のなかでより重症度の高いステロイド依存性には無効とされている。さらにシクロホスファミドは累積投与量が 300 mg/kg を超えると、無精子症などの性腺障害や晩期の悪性リンパ腫や膀胱がんの頻度が増加することから、長期投与や再投与は困難とされている。

ミゾリビン（国内で適応なし）は、国内小児患者を対象としたプラセボ対照無作為化試験において 10 歳以下での再発抑制効果と高い安全性が示されたが、全年齢では再発抑制効果は認められず、有効性が高いとは言えない。

（４）要望医薬品ミコフェノール酸モフェチルについて

要望医薬品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代謝拮抗薬であり、作用機序は国内既承認薬のシクロスポリンとシクロホスファミドや、ミゾリビン（国内で適応なし）と異なっている。

ミコフェノール酸モフェチルは、欧米でネフローゼ症候群の効能・効果で承認されていないものの、米國小児科学会ガイドライン（文献 3）において、小児頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬治療の治療薬の第一選択薬のひとつとして位置づけられている。

海外で実施された小児頻回再発型ネフローゼ症候群 33 名を対象としたミコフェノール酸モフェチル 6 ヶ月投与の単群臨床試験（文献 4）では、投与期間中 75% の患者が寛解を維持し、投与終了後も 25% の患者が寛解を維持し、投与期間中の再発頻度は投与前 2 ヶ月に 1 回から、14.7 ヶ月に 1 回に減少したと報告されている。

2009 年に米國小児腎臓疾患専門施設 28 施設において実施された小児ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬の使用実態調査においても、病理組織で微小変化型を呈する頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群では、安価なシクロホスファミドについて 2 番目に使用されていた。ミコフェノール酸モフェチルは、再発抑制効果に加え、重篤な副作用が少なく安全性が高いことが背景にあると考えられる。

ミコフェノール酸モフェチルは、米国においてその効果が示されており、重大な副作用のリスクが少ない安全性の高い医薬品であると考えられる。

国内小児ネフローゼ症候群治療薬の問題点を勘案すると、日本人小児頻回再発型・ステロイド依存性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有効性は臨床試験において証明されていないものの、日本人小児患者においても有用である可能性が高い。ミコフェノール酸モフェチルは代謝拮抗薬であり、作用機序は国内既承認薬のシクロスポリン、シクロホスファミドと異なることから、これらにより治療困難な患者にも有用である可能性がある。小児腎臓病学会評議員を対象とした事前アンケートにおいてもミコフェノール酸モフェチルが強く要望されており、国内小児腎臓病専門施設では小児頻回再発

	<p>型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者に対し、既に適応外使用され始めている。以上より、適正で安全な使用のために小児ネフローゼ症候群への適応拡大が望まれる。</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つの小児期発症ネフローゼ症候群の治療薬について欧米において、小児ネフローゼ症候群治療薬として承認されていないものの、米国小児科学会治療ガイドラインに掲載され、すでに北米では広く使用されている治療薬で、本邦で適応がない治療薬が2種類存在する。</p> <p>今回要望した2つの小児ネフローゼ症候群治療薬の概略</p> <table border="1" data-bbox="301 931 1385 1375"> <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>中製製薬</td> <td>カプセル</td> <td>26-35mg/kg 600-1,200mg/m² /日 最大 2g/日</td> <td>経口</td> <td>1日2回</td> <td>頻回再発型</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/ 日 服用前濃度 3-7µg/dl</td> <td>経口</td> <td>1日2回</td> <td>頻回再発型 ステロイド抵抗性</td> </tr> </tbody> </table> <p>今回要望した2つの小児期発症ネフローゼ症候群治療薬の米国小児科学会ガイドライン上の位置づけ</p> <table border="1" data-bbox="301 1561 1372 2040"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">一般名</th> <th colspan="3">適応病名</th> </tr> <tr> <th>頻回再発型</th> <th>ステロイド依存性</th> <th>ステロイド抵抗性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">わが国で既承認</td> <td>シクロスポリン</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>シクロホスファミド</td> <td>○</td> <td>記載なし</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">今回要望した医薬品(優先順位の高い順に記載)</td> <td>ミコフェノール酸モフェチル (本邦では別効能で承認されている)</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>タクロリムス (本邦では別効能で承認されている)</td> <td>記載なし</td> <td>○</td> <td>○</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	中製製薬	カプセル	26-35mg/kg 600-1,200mg/m ² /日 最大 2g/日	経口	1日2回	頻回再発型	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/ 日 服用前濃度 3-7µg/dl	経口	1日2回	頻回再発型 ステロイド抵抗性		一般名	適応病名			頻回再発型	ステロイド依存性	ステロイド抵抗性	わが国で既承認	シクロスポリン	○	○	○	シクロホスファミド	○	記載なし	○	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 (本邦では別効能で承認されている)	○	○	○	タクロリムス (本邦では別効能で承認されている)	記載なし	○	○
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	中製製薬	カプセル	26-35mg/kg 600-1,200mg/m ² /日 最大 2g/日	経口	1日2回	頻回再発型																																												
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/ 日 服用前濃度 3-7µg/dl	経口	1日2回	頻回再発型 ステロイド抵抗性																																												
	一般名	適応病名																																																	
		頻回再発型	ステロイド依存性	ステロイド抵抗性																																															
わが国で既承認	シクロスポリン	○	○	○																																															
	シクロホスファミド	○	記載なし	○																																															
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 (本邦では別効能で承認されている)	○	○	○																																															
	タクロリムス (本邦では別効能で承認されている)	記載なし	○	○																																															

(2) 今回要望した 2 つの小児期発症ネフローゼ症候群治療薬の優先順位について

今回の当学会からの要望については、当学会評議員全員に事前アンケートを実施した結果であり、わが国の小児腎臓病の患児の診療において最も望まれている薬剤がその順位に反映されています。

- 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)

現在国内で承認され、本邦では頻回再発型とステロイド依存性の第一選択薬であるシクロスポリンは、米國小児科学会ガイドラインにおいて、頻回再発型とステロイド依存性の免疫抑制薬治療の第一選択薬のひとつとして位置づけられている。

一方ミコフェノール酸モフェチルは、欧米でも本疾患の治療薬としては承認されていないが、米國小児科学会ガイドライン（文献 3）において、小児頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬治療の治療薬として位置づけられており、米国・カナダでは広く使用されている。

本邦小児ネフローゼ症候群患者のなかにシクロスポリン不応患者が約 20% 存在することに加え、シクロスポリンには、タキフィラキシー（次第に薬効が減弱する事態）が認められること、慢性腎障害や神経毒性（白質脳症）などの重篤な副作用が認められるという問題点があり、より有効性と安全性の高い治療薬の開発が強く期待されている。ミコフェノール酸モフェチルは代謝拮抗薬であり、作用機序は現在国内で承認されているシクロスポリンとは異なることから、既承認薬で治療困難な患者にも有用である可能性がある。小児腎臓病学会評議員を対象とした事前アンケートにおいてもミコフェノール酸モフェチルが強く要望されている。しかしながら本邦では、ミコフェノール酸モフェチルはネフローゼ症候群の効能・効果が承認されていない状況であり、本邦での開発の必要性が高いものとする。

以上より、今回要望した 2 つの小児期発症ネフローゼ症候群治療薬の中で、ミコフェノール酸モフェチルを優先順位 1 位とした。

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

タクロリムス水和物は、本邦においてネフローゼ症候群の治療薬として承認されていない。

タクロリムス水和物は、欧米においてもネフローゼ症候群の治療薬として承認されていないものの、米國小児科学会ガイドライン（文献 3）において、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチルと同じく、ステロイド依存性の免疫抑制薬治療の第一選択薬のひとつとして位置づけられている（頻回再発型に

	<p>対しては選択肢として記載されていない。)</p> <p>タクロリムス水和物は、現在国内で承認されているシクロスポリンと同じカルシニューリン阻害薬である。シクロスポリンは慢性腎障害、高血圧、感染症、脳症、多毛、歯肉肥厚という副作用を有し、なかでも多毛は重篤な副作用ではないがほぼ必発で、体幹、上肢、下肢、顔面に太い体毛が密生し、小児患者（特に思春期の患者）では、いじめ、劣等感、怠薬などの問題につながることもある。欧米では、副作用の面から、タクロリムスが選択されることが多い。</p> <p>以上より、今回要望した2つの小児期発症ネフローゼ症候群治療薬の中で、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</p> <p>(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>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></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></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></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></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></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></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="3">豪国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</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)		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
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																							
米国	販売名 (企業名)																																																							
	効能・効果																																																							
	用法・用量																																																							
	備考																																																							
英国	販売名 (企業名)																																																							
	効能・効果																																																							
	用法・用量																																																							
	備考																																																							
独国	販売名 (企業名)																																																							
	効能・効果																																																							
	用法・用量																																																							
	備考																																																							
仏国	販売名 (企業名)																																																							
	効能・効果																																																							
	用法・用量																																																							
	備考																																																							
加国	販売名 (企業名)																																																							
	効能・効果																																																							
	用法・用量																																																							
	備考																																																							
豪国	販売名 (企業名)																																																							
	効能・効果																																																							
	用法・用量																																																							

		備考		
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 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を下線)		
	米国	ガイドライン名	Management of Childhood Onset Nephrotic Syndrome (米小児科学会)	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	頻回再発型ネフローゼ症候群 ステロイド依存性ネフローゼ症候群	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	25~36 mg/kg/日もしくは 1200 mg/m ² 1日2回投与 (最大2g/日)	
		ガイドラインの根拠論文	Hogg RJ et al. Mycophanolate mofetil in children with frequent relapsing nephrotic syndrome Clin J Am Soc Nephrol.2006 ; 1 : 1173-78	
		備考		
	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>

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)

キーワード:

① Nephrotic, syndrome, mycophenolate

検索結果: 182 報がヒット

② Nephrotic, syndrome, clinical, trial, mycophenolate

検索結果: 42 報がヒット

③ Nephrotic, syndrome, clinical, trial, mycophenolate、pediatrics

検索結果: 6 報がヒット

上記③のうち、ミコフェノール酸モフェチルのネフローゼ症候群 (成人対象試験を含む) における有効性・安全性を評価している、3 報を選択し引用した。

<海外における臨床試験等>

1) 頻回再発性ネフローゼ症候群 (生検で確認した微小変化型病変を含む) を対象としたミコフェノール酸モフェチル (MMF) のシクロスポリン (CsA) 対照多施設共同無作為化比較試験 (Pediatr Nephrol, 2008) (文献 5)

方法	18 歳未満の頻回再発型小児ネフローゼ症候群患者 (腎生検病理組織: 微小変化型) 24 例を MMF 群 12 例 (10.9 歳、4.0-15.2 歳)、CsA 群 12 例 (9.2 歳、3.7-17.5 歳) の 2 群に割り付け、12 ヶ月間投与した。
用法用量	MMF: 1200 mg/m ² /day (最大投与量 2 g/day) 分 2 投与 CsA: 4-5 mg/kg/day (目標トラフ値: 50-150 µg/l) 分 2 投与
評価項目	主要評価項目: GFR のベースラインからの変化量 副次評価項目: 無再発期間、下痢の回数、血圧、血球数 その他の評価項目: 再発回数、再発率 (回数/患者/年)、平均プレドニゾン投与量 (mg/kg/day)、尿中蛋白クレアチニン比、トラフ値
結果 (有効性)	主要評価項目 GFR のベースラインからの変化量は、試験期間中にわたって、MMF 群のほうが CsA 群に比べて優位に改善した (p=0.03) (Fig.2)。

	無再発期間は両群間に有意な差は認められなかった ($p=0.06$)。試験期間中の完全寛解症例数は、MMF群7/12例、CsA群11/12例であった。再発率 (回数/患者/年) は、MMF群0.83/年、CsA群0.08/年であった ($p=0.08$) (Table 3)。
結果 (安全性)	下痢を発現した症例はいなかった。
結論	MMFの頻回再発型ネフローゼ症候群における有用性が示唆された。MMFは有効性にCsAほどではないかもしれないが、CsAよりも高い安全性が示された。大規模な無作為化比較試験の実施が必要である。

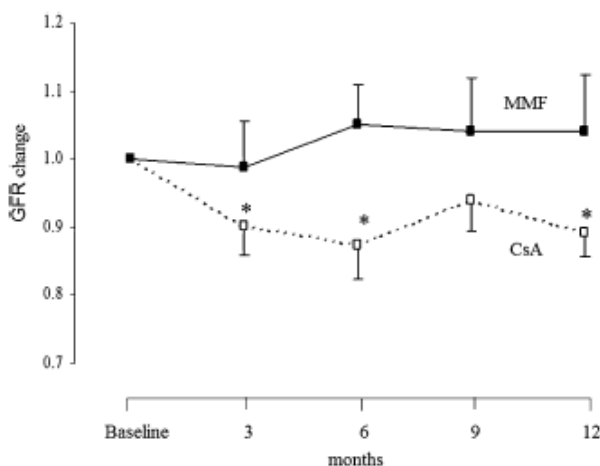


Fig. 2 Change in the glomerular filtration rate (GFR) from baseline for patients receiving mycophenolate mofetil (MMF, $n = 12$) and cyclosporine A (CsA, $n = 12$) medication. The change in the GFR is expressed as ratio compared to baseline. Data are given as ANOVA estimates with standard errors. * $p < 0.05$ compared to baseline

Table 3 Efficacy of MMF compared to CsA

Parameter	MMF	CsA	p
Patient (n)	12	12	
CsA (mg/kg per day)	-	5.1 (1.1)	
MMF (mg/m ² per day)	1173 (114)	-	
Prednisolone (n) ^a	9	5	0.21
Mean prednisolone dose (mg/kg/day)	0.13 (0.16)	0.08 (0.12)	0.21
Number of relapses (n)			
Zero	7	11	
One	2	1	
Two	2	0	
Four	1	0	
Relapse rate (n /patient per year)	0.83	0.08	0.08

Data are given as mean, with the standard deviation given in parenthesis

^a Including patients using prednisolone started just before study-entry as relapse treatment

2) 頻回再発性ネフローゼ症候群を対象としたミコフェノール酸モフェチル (MMF) の多施設共同非盲検臨床試験 (Clin J Am Soc Nephrol, 2006) (文献 4)

方法	14 施設の頻回再発型小児ネフローゼ症候群患者 33 例 (登録時平均年齢 6.8 ± 2.7 歳、2-15 歳) に MMF を 28 週間投与した。6/33 例はステロイド依存性患者だった。
用法用量	MMF: 1200 mg/m ² /day (最大投与量 2 g/day) 分 2 投与で開始し、投与開始 24 週以降は MMF 投与量を 2 週ごとに 1/3 に減量した。 プレドニゾロン: MMF 投与開始 8 週間まで 1 mg/kg を隔日投与 (最高投与量 40mg/隔日)、9~16 週間は 0.5mg/隔日 (最高用量 20mg/隔日)、その後投与終了した。
評価項目	主要評価項目: 無再発期間
結果	24/32 例 (75%) は MMF 投与期間中寛解状態を維持した。 再発率は、MMF 投与開始前 2 ヶ月に 1 回から、MMF 投与後 14.7 ヶ月に 1 回に改善が認められた。 8 例は、MMF 投与終了後 (18~30 ヶ月) も寛解状態を維持したが、16 例は MMF 投与終了後に再発した。 8/32 例 (25%) は、MMF 投与期間中に再発した (Table 3)。
結論	MMF は少なくとも 6 ヶ月間投与された頻回再発型小児ネフローゼ症候群患者において、寛解維持効果と有害事象の発現頻度が低いことが認められた。

<日本における臨床試験等>

1) シクロスポリン (CsA) 依存性ネフローゼ症候群患者を対象としたミコフェノール酸モフェチル (MMF) の前向き研究 (Pediatr Nephrol, 2007) (文献 6)

方法	CsA 依存性ネフローゼ症候群患者 12 例 (全員男性、平均年齢 13.5 歳、5-19 歳) に MMF を投与した。 対象は 2-3 年間 CsA 投与を受けたステロイド依存性ネフローゼ症候群患者
前治療	プレドニゾロン: 投与量は 0.5mg/kg/day 以上 CsA: 目標トラフ値を 50-100 ng/ml として用量調節した 高用量ミゾリビン: 7/12 例で CsA と併用
用法用量	MMF: 500 mg/m ² /12 h 1 日 2 回投与で開始し、目標 MPA トラフ値を 1.5-5 mcg/ml として投与量を決定した。
併用薬	ミゾリビン: MMF 治療開始後中止した。 CsA: 4 週間かけて 50-100 mg まで投与量を漸減した。 再発時プレドニゾロン: 蛋白尿 3 日連続で陰性となるまでプレドニゾロン 2mg/kg/day を投与する。その後、隔日投与に変更し、2 週間毎に 5-10mg を減量し、2-3 ヶ月以内に 0.2 mg/kg/day 以下まで漸減する。
評価項目	再発率、臨床検査 (全血血算、血清尿素、電解質、アルブミン、コレステロール、トランスアミナーゼ、ビリルビン、尿酸)

	臨床検査は副作用などの同定のためにMMF投与開始後2週時、その後は毎月実施した。
結果 (有効性)	平均再発率は、MMF投与開始前の 2.7 ± 1.6 回/年から 0.6 ± 0.9 回/年と有意に減少した ($p < 0.01$)。 MMF投与により、平均CsA投与量は、MMF投与開始前 3.5 ± 1.3 mg/kg/dayから 1.5 ± 2.4 mg/kg/dayに減量できた ($p < 0.01$)。平均プレドニゾロン投与量は、MMF投与開始前 0.29 ± 0.16 mg/kg/dayから 0.21 ± 0.11 mg/kg/dayに減量できた ($p < 0.05$)。9/12例 (75%) で最終的にCsAを中止できた。
結果 (安全性)	全例で白血球減少症 ($< 4000/\text{mm}^3$)、赤血球減少 ($< 350 \times 10^4/\text{mm}^3$)、血小板減少症 ($< 15 \times 10^4/\text{mm}^3$) および肝機能障害は認められなかった 全例で吐き気、下痢、あるいはMMF治療中の細菌感染を含む胃腸障害の副作用は発現しなかった。

平均 CsA 投与量の変化

Mean CsA dose (mg/kg/day)

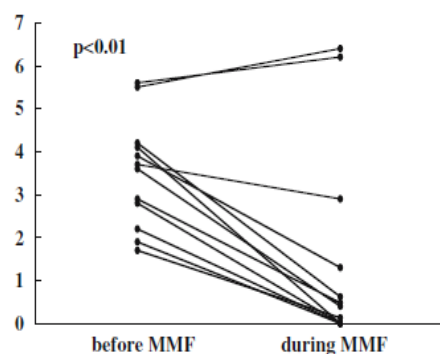


Fig. 1 Comparison of mean CsA dose in a period of 12 months before and during MMF therapy

平均プレドニゾロン投与量の変化

Mean PSL dose (mg/kg/day)

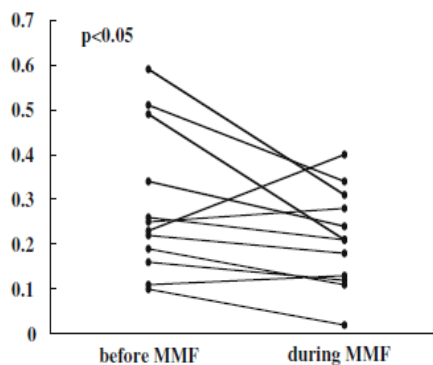


Fig. 2 Comparison of mean PSL dose in a period of 12 months before and during MMF therapy

Relapse-free ratio

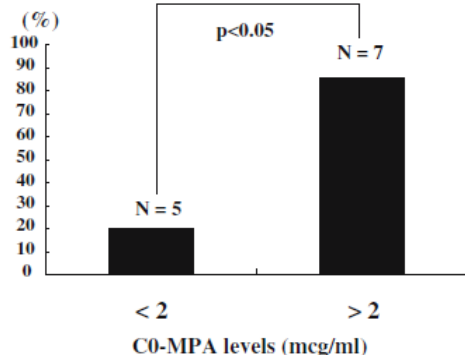


Fig. 4 Comparison of relapse-free ratio (%) in patients with mean C-12 MPA levels < 2 and > 2 mcg/ml

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

1) コクランレビュー (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.) (文献7)

選択基準は、小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群を対象に、プラセボ、ステロイド薬、無治療、異なる用量/投与期間の同じ非ステロイド薬、異なる非ステロイド薬のいずれかを比較対照とした、非ステロイド薬の無作為化比較試験又は比較臨床試験とした。このレビューでは 26 の臨床試験 (1173 症例) について評価が行われた。

ミコフェノール酸モフェチルについては、シクロスポリンを比較対照とした小規模の比較試験が 1 本あるだけだが、小児頻回再発型ネフローゼ症候群に広く使用されていることが記載されている。この比較試験は 24 例を対象とした小規模であるため、シクロスポリンと比較して再発リスクに有意な差は認められなかったと記載されている (文献 5)。またシクロスポリンとミコフェノール酸モフェチルを比較したクロスオーバー試験が進行中であること、小児頻回再発型ネフローゼ症候群または小児ステロイド依存性症候群を対象としたミコフェノール酸モフェチルのケースシリーズ 6 本 (文献 6,8-12) により、治療期間中は再発リスクを減らすことが認められていることが記載されている。

(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>

1) Pediatric Nephrology (2009 年) Springer (小児腎臓病学でもっとも権威のある教科書) 小児ネフローゼ症候群に対する治療のアリゴリズムとして、複数回以上の再発を起こした患者、ステロイド薬の副作用を有する患者の治療薬として、アルキル化剤 (シクロホスファミド、クロラムブチル [本邦未承認薬])、要望医薬品ミコフェノール酸モフェチルが記載され、これらの治療によっても再発をきたしステロイド薬の副作用を有する患者の治療薬としてシクロスポリンが記載されている。

要望医薬品ミコフェノール酸モフェチルについては、12 本の論文報告から、ステロイド依存性患者に有効である (患者の 45-70%において、ステロイド薬の減量や中止が可能) と記載されている。またこれらの論文報告では、ミコフェノール酸モフェチルは、シクロスポリンやステロイド依存性ネフローゼ症候群患者において、シクロスポリンやステロイド薬に代わる重要な代替薬となることが示されていると記載されている。これらの論文報告では、ステロイド依存性患者に対してミコフェノール酸モフェチルは、450~600 mg/m²/日 1 日 2 回投与の用法・用量で使用されている。副作用は腹痛、下痢などの胃腸障害と血液学異常であるがまれであった。多くの論文著者らはステロイド薬による副作用を有するステロイド依存性患者に対してはアルキル化剤 (シクロホスファミド) よりもミコフェノール酸モフェチルを推薦しているが、これらの推奨をする上でランダム化比較臨床試験を行うことが必要であると記載されて

いる。

<日本における教科書等>

1) 記載なし

(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) 米国小児科学会ガイドライン (文献3)

(Pediatrics,2009. <http://pediatrics.aappublications.org/content/124/2/747.full.pdf+html>)

エビデンスレベル、推奨レベルは記載されていない。

頻回再発ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬療法として、シクロホスファミド (2 mg/kg/日、12 週間、総投与量 168 mg/kg)、ミコフェノール酸モフェチル (25-36 mg/kg/日 最大投与量 2 g/日、1 日 2 回投与、1-2 年間)、シクロスポリン (3-5 mg/kg/日、1 日 2 回投与、2-5 年間) の順に記載されている。シクロスポリンと同じカルシニューリン抑制薬であるタクロリムスは、腎毒性を有する点はシクロスポリンと変わらず、第三選択薬である。

ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する治療の第一選択は、低用量のステロイド薬の連日または隔日投与である。免疫抑制薬療法は第二選択で、リスク・ベネフィット比を考慮して、シクロスポリン (3-5 mg/kg/日、1 日 2 回投与)、タクロリムス (0.05-0.1 mg/kg/日、1 日 2 回投与)、ミコフェノール酸モフェチル(25-36 mg/kg/日または 1200 mg/m²/日 最大投与量 2 g/日、1 日 2 回投与) から選択する。シクロホスファミドはその副作用のために、ステロイド依存性に対しては第三選択薬である。

<日本におけるガイドライン等>

1) 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 (2005 年)

(<http://www.jspn.jp/pdf/0505guideline.pdf>) (文献 1)

小児頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制剤治療として、効果や副作用を考慮し、以下の3 剤のいずれかを選択すると記載されている。ミコフェノール酸モフェチルについては記載されていない。

(1) シクロスポリン 3-6 mg/kg 標準体重/日 投与

血中濃度を測定しながら投与量を調節する (注1)

(2) シクロホスファミド 2-3 mg/kg 標準体重/日で8-12 週間投与

(3) ミゾリビン 4 mg/kg 標準体重/日 投与

(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

本邦での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では既に適応外使用されている。

(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「小児期発症ネフローゼ症候群（頻回再発型）」と記載した。

- ▶ 本邦で既に承認されているシクロスポリンの効能・効果が「小児ネフローゼ症候群（頻回再発型またはステロイド抵抗性）」となっていること
- ▶ 欧米で実施された臨床試験の対象患者は、「小児頻回再発型ネフローゼ症候群、小児ステロイド依存性ネフローゼ症候群」であり、米国小児科学会ガイドラインでも、上記を対象に治療方針が示されているが、ステロイド依存性は、頻回再発型のなかのより重症度の高い病態であり、頻回再発型に含まれること。
- ▶ 当該疾患の診断基準は国内外で差がないこと
- ▶ 本症の患者の約20～30%が成人期まで持ち越すため、小児期からの継続的な治療を必要とすること

<要望用法・用量について>

1) 要望者は本邦でも欧米と同様に本剤が使用できることを要望する。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2g/日」を要望する。要望用法・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13）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、米国小児腎移植患者と同様であることが報告されている。また、要望用法・用量は、米国小児科学会ガイドラインでの本疾患に対する推奨用法・用量（25-36 mg/kg/日または1200 mg/m²/日 最大投与量2g/日、1日2回投与）とも大きく異ならない。しかしながら、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患者を対象とした臨床試験成績等を踏まえて決定することが適切であると考えられる。

<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代謝拮抗薬であり、作用機序は国内既承認薬現のシクロスポリンや適応外使用されているシクロホスファミドと異なっている。

ミコフェノール酸モフェチルは、米国小児科学会ガイドラインにおいて、小児頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制薬療法の治療薬として記載されている（文献3）。

国内既承認薬のシクロスポリンに反応しない患者が約 20% 存在することに加え、シクロスポリンには、タキフィラキシー（次第に薬効が減弱する事態）が認められること、慢性腎障害や神経毒性（白質脳症）などの重篤な副作用が認められるという問題点がある。

国内既承認薬のシクロホスファミドは、海外臨床試験より頻回再発型に対する有効性が示されているが、頻回再発型のなかでより重症度の高いステロイド依存性には無効とされている。さらにシクロホスファミドは累積投与量が 300 mg/kg を超えると無精子症などの性腺障害や晩期の悪性リンパ腫や膀胱がんの頻度が増加することから、長期投与や再投与は困難とされる。

ミゾリビン（国内で適応なし）は、国内小児患者を対象としたプラセボ対照無作為化試験において高い安全性が示されたが、有効性は示されなかった。

以上より、国内ではより有効性と安全性の高い治療薬の開発が強く期待されている。ミコフェノール酸モフェチルは、既承認薬のシクロスポリンやシクロホスファミドよりも安全性が高く、小児頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群（既承認薬により治療困難な患者も含む）に対して有用である可能性があり、国内当該疾患患者への利用が可能となることが望まれる。

なお、本邦における本医薬品の臨床的位置づけについては、実施される日本人小児患者対象の臨床試験成績等を踏まえて判断することが適切であると考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 要望医薬品ミコフェノール酸モフェチルは、近年欧米において小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対して広く使用されている。しかしながら、欧米においても本疾患に対する治療薬として承認されておらず、小児頻回再発型ネフローゼ症候群患者を対象としたランダム化比較試験の実施が必要とされている。本邦でも小児患者に対し適応外使用され始めてはいるものの、投与経験が少ないことから、日本人小児患者における有効性と安全性が検討できるような臨床試験の実施が必要と考える。

2) 要望医薬品の開発対象については、米國小児科学会ガイドライン（文献3）上で、小児頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬治療の治療薬として記載されている。ステロイド依存性は、頻回再発型に含まれ、そのなかでもより疾患活動性の高い病態である。小児頻回再発型ネフローゼ症候群患者（ステロイド依存性を含む）に対する開発が必要であると考ええる。

要望医薬品が小児頻回再発型ネフローゼ症候群患者（ステロイド依存性を含む）の治療薬として承認されれば、将来的には、既承認薬であるシクロスポリンやシクロホスファミドで十分な治療効果が得られない患者、副作用でこれらによる治療が困難な患者には、作用機所が異なる要望医薬品が有用である可能性があり、こうした患者を対象とした要望医薬品の有効性と安全性の検討を目的とした医師主導臨床試験の実施も可能となると考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 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 (2005 年)
(<http://www.jspn.jp/pdf/0505guideline.pdf>)
- 2) Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephritic children: A prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int.* 2008;73:1167-1173.
- 3) Debbie S. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 2009;124:747-757.
- 4) Hogg RJ, Fitzgibbons L, Bruick J, Bunke M, Ault B, Baqi N, et al. Mycophenolate Mofetil in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome: A Report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:1173-1178.
- 5) Dorresteyn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:2013-20.
- 6) Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y, , et al. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:71-6.
- 7) Hodson EM, Willis NS, Craig JC. 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.
- 8) Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *American Journal of Kidney Diseases* 2003;42:1114-20.
- 9) Hogg R, Fitzgibbons L, Bruick J, Bunke M, Ault B, Baqi N, et al. Multicenter trial of mycophenolate mofetil (MMF) in children with steroid dependent (SD) or frequent relapsing (FR) nephritic syndrome (NS). Report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group [abstract]. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2003;18(Suppl 4):261.
- 10) Hogg RJ, Fitzgibbons L, Bruick J, Bunke M, Ault B, Baqi N, et al. Clinical trial of mycophenolate mofetil (MMF) for frequently relapsing nephrotic syndrome in children [abstract]. *Pediatric Nephrology.* 2004; 19, issue 9:66.
- 11) Mendizabal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology.* 2004;20:914-9.
- 12) Novak I, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, Trachtman H. Efficacy of

mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome.

Pediatric Nephrology 2005;20:1265-8.

- 1 3) 飯島一誠, 佐古まゆみ, 木村利美, 服部元史, 亀井宏一, 野津寛大, 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共同オープンラベル臨床試験—有効性・安全性, 薬物動態を評価—. *日児腎誌* 2011;24:36-46.