

(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 type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; ) <input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; 東京「腎炎・ネフローゼ児」を守る会 ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )	
優先順位	1 位 (全 3 薬剤要望中)	
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) 250mg
	会社名	中外薬品工業株式会社
	国内関連学会	日本小児腎臓病学会
	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)	上記ネフローゼ症候群に対し、ミコフェノール酸モフェチルとして 600~1,200mg/m <sup>2</sup> を一日 2 回に分けて投与する《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)
「医療上の必要性に係る基	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) <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 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>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す。）</p>	<p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>私たちの子どもが患っているネフローゼ症候群は、毎年 1300 人の子供達が新たに発症している決して稀ではない腎臓病です。この病気は、その原因に免疫が関与している病気ですので、ステロイドが治療の中心となります。ほとんど患児では、ステロイドでタンパク尿が消えますが、その後 7 割の患児が再発を経験します。再発のたびに、治療として大量のステロイドが投与されます。長期かつ大量のステロイドの使用により、低身長、肥満、感染症、高血圧、白内障、緑内障、胃や十二指腸の潰瘍、骨粗鬆症、うつや躁などの精神不安定、多毛、にきびなどの副作用が問題になります。なかでも、ステロイドの中止が困難なステロイド依存性、年に 4 回以上再発する頻回再発型、さらにステロイドが効かないステロイド抵抗性などの難治性の病型では、ステロイドの副作用に加え、免疫抑制薬の副作用、疾患による日常活動の制限などにより、子供らしい生活が障害されます。</p> <p>ステロイド抵抗性の患者はタンパク尿が消えない状態が持続すると、10 年程度で腎不全になり透析や腎移植を必要とします。また、ステロイド抵抗性を離脱しても、多くの患児はステロイドが効くものの再発を繰り返す経過をとることが多いとされています。</p> <p>さらに、ネフローゼ症候群の患児の全体の約 30%弱では、病気が成人にまで持ち越すとされています。このように、ネフローゼ症候群は、長期にわたり患児の日常生活に著しい影響を及ぼす疾患です。</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"/> エ 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>再発を繰り返す場合（頻回再発型やステロイド依存性ネフローゼ）やステロイドが効きにくい（ステロイド抵抗性）場合は、再発を減らし、ステロイドの副作用を減らすために免疫抑制剤が使われています。日本の現状では、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン（実際の適応は成人のみ）が承認されています。しかし、それぞれの免疫抑制薬には、固有の問題点があります。</p> <p>シクロスポリンは、これらの難治性ネフローゼ症候群の患児にもっとも多く使用され、もっとも効果的な薬剤です。しかし、重大な副作用として腎毒性があります。長期に使用している患児では、腎毒性が出現すると、使用を中止せざる得なくなる事も少なくありません。たいていの場合、この薬剤を</p>
------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

中止すると、開始前のように再発をくり返す状態に戻ってしまいます。また、2-3年ごとに、腎毒性の評価のために、入院して腎生検を行う必要があります。くわえて、患児、とりわけ思春期の患児にとって深刻な問題である多毛という副作用があります。多毛はひどい場合は四肢、体幹、顔面など全身におよび、いじめや不登校、怠業の問題なども引き起こします。

シクロフォスファミドは、ネフローゼには30年以上使用されている薬剤ですが、精子の減少や無月経などの性腺への毒性や、将来的に悪性リンパ腫や膀胱癌などの発癌の危険が増加する事は、大変に心配なことです。この副作用の危険があるため、一生に一回2~3カ月しか投与できません。

ミゾリビンは、副作用は少ないのですが、再発防止の効果が十分でないことから、重症の患者ではあまり有効でない場合が多いです。

現在、治験が行われているリツキシマブも、大変に有望な薬剤ですが、いくつかの問題があります。私たちの会の数人のお子さんも、成育医療研究センターなどで、治験を含め投与されています。その効果は劇的で、殆どのお子さんとステロイドを中止できるのですが、リツキシマブの効果はたいてい半年程度で切れてしまい、ネフローゼが再発してしまいます。さらに、リツキシマブには脳症や間質性肺炎などの生命にかかわるような重大な副作用があることも心配です。リツキシマブの投与後にも、免疫抑制薬を継続した方が、より長期間にわたり再発を少なくできことがわかってきたようです。このようにそれぞれの薬剤には、深刻な問題があります。私たちは、長期間にわたり使用可能な、安全かつ有効性の高い薬剤を切望しております。

ミコフェノール酸モフェチルは、臓器移植後の拒絶反応を抑制する目的で、日本を含む世界中で小児にも承認されている免疫抑制剤です。米国でも小児ネフローゼ症候群に適応はないのですが、広く使用されています。ネフローゼ症候群に対しても、安全で、かつ再発を防止する効果が優れていると言われており、米国の小児科学会のネフローゼ症候群の治療ガイドラインには、頻回再発型へはシクロホスファミドに次いで第2番目に推奨され、ステロイド依存性に対しては、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムス）と同等の第1番目に推奨されています。ミコフェノール酸モフェチルには、腎毒性や性腺毒性などがなく、長期に安全に使用できるという最大のメリットがあります。副作用としては下痢が多いようですが重大な副作用が稀なことは、患児や家族には大変に魅力的な選択肢に思えます。日本でも一部の小児腎臓病専門施設でミコフェノール酸モフェチルが使用され、重篤な副作用なく、優れた効果を示しているようです。

北米で広く使用されているミコフェノール酸モフェチルが、日本のネフローゼの患児にも使用可能となり、患児の身体的・精神的成長への影響を少しでも減らせるようにと願うばかりです。こどもたちの将来を守る親として、

	健常のお子さんたちと同様に、子どもらしい生活を送らせてあげられるよう、 お願いする所存です。ご高配のほど、宜しくお願い申し上げます。
備考	※本要望書の作成にあたり、成育医療研究センター腎臓リウマチ科 医長の 伊藤秀一先生にご協力いただきました。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での承認内容]																																																									
	<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に下線)</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="4">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> <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に下線)		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
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)																																																									
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	<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。)	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
		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)	ミコフェノール酸モフェチルとして 600～1,200mg/m <sup>2</sup> を一日 2 回に分けて投与する 《上限 2,000mg/日》
		ガイドライン の根拠論文	
		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

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

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

(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

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

1)

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

2)

5. 備考

6. 参考文献一覧