

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
公知申請への該当性に係る報告書  
ミコフェノール酸 モフェチル  
強皮症に伴う間質性肺疾患の増悪抑制、改善

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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 セルセプト懸濁用散 31.8%	
	会社名：中外製薬株式会社	
要望者名	日本呼吸器学会、日本リウマチ学会	
要望内容	効能・効果	強皮症に伴う間質性肺疾患の増悪抑制、改善
	用法・用量	成人：ミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 250～1,000 mg を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 3,000 mg を上限とする。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>全身性強皮症（以下、「SSc」）は皮膚硬化、手指潰瘍等の皮膚症状、レイノー症状、間質性肺疾患（以下、「ILD」）、消化管病変、腎病変等の症状を呈する疾患である。SSc に伴うILD（以下、「SSc-ILD」）は、組織の過剰な線維化による不可逆的な肺構造の破壊により、13～15%程度が酸素療法や肺移植を必要とする末期肺病変へと進行し、呼吸困難により死に至る<sup>1,2)</sup>ことから、「ア 生命に重大な影響がある疾患」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>ミコフェノール酸 モフェチル（以下、「MMF」）は欧米等 6 カ国では要望効能・効果の承認を得ていないものの、英国のガイドライン<sup>3)</sup>では国内外で既存治療とされているシクロホスファミド水和物（以下、「CYC」）の代替療法又は CYC 投与後の維持療法として MMF が記載されている。また、海外で実施された無作為化二重盲検比較試験（SLS II 試験）<sup>4)</sup>の結果、標準的な治療薬である CYC に対する MMF の優越性は検証されなかったものの、副</p>
---

作用の発現率等が低かったことを踏まえて、近年、MMF は海外の総説及び治療アルゴリズムに関する論文、海外の教科書、国内ガイドライン等において、CYC と同様に SSc-ILD の初期治療に用いる薬剤として記載され、総投与量と発がん性リスクとの相関が示唆されている CYC よりも忍容性に優れていると評価されている。したがって、「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」に該当すると判断した。

### 3. 欧米等6カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 <sup>5)</sup>		
効能・効果	同種腎、心又は肝移植患者における移植片拒絶反応の抑制	
用法・用量	成人	用法・用量
	腎移植	1回1gを1日2回(2g/日)、経口投与又は2時間以上かけて静脈内投与する。
	心移植	1回1.5gを1日2回(3g/日)、経口投与又は2時間以上かけて静脈内投与する。
	肝移植	1回1.5gを1日2回(3g/日)経口投与又は1回1g(2g/日)を1日2回2時間以上かけて静脈内投与する。
	小児	用法・用量
	腎移植	1回600mg/m <sup>2</sup> を1日2回、経口投与する(最大2g/日)。体表面積が1.25以上1.5m <sup>2</sup> 未満の患者にはカプセル剤で1回750mgを1日2回(1.5g/日)投与してもよい。体表面積が1.5m <sup>2</sup> 以上の患者にはカプセル剤又は錠剤で1回1gを1日2回(2g/日)投与してもよい。
心移植 肝移植	1回600mg/m <sup>2</sup> を1日2回経口投与から開始し、最大1回900mg/m <sup>2</sup> を1日2回経口投与する(最大3g/日又は経口懸濁剤15mL/日)。体表面積が1.25以上1.5m <sup>2</sup> 未満の患者にはカプセル剤で1回750mgを1日2回(1.5g/日)投与してもよい。体表面積が1.5m <sup>2</sup> を超える患者にはカプセル剤又は錠剤で1回1gを1日2回(2g/日)投与してもよい(最大3g/日)。	
	いずれの効能・効果においても他の免疫抑制剤と併用すること。	
承認年月(または米国における開発の有無)	要望内容に関する承認はない(2023年4月20日確認)	

備考		
2) 英国 <sup>6)</sup>		
効能・効果	同種腎、心又は肝移植患者における移植片拒絶反応の抑制	
用法・用量	成人	用法・用量
	腎移植	1回1gを1日2回(2g/日)経口投与する。本剤は、移植後72時間以内に開始すること。
	心移植	1回1.5gを1日2回(3g/日)経口投与する。本剤は移植後5日以内に開始すること。
	肝移植	1回1.5gを1日2回(3g/日)経口投与する。移植後初期4日間は静脈内投与製剤を用いて2時間以上かけて投与し、忍容性が認められれば速やかに経口投与を開始する。
	小児	用法・用量
	腎移植	[2歳以上18歳未満の小児] 1回600mg/m <sup>2</sup> を1日2回、経口投与する(最大2g/日)。カプセル剤は体表面積が1.25m <sup>2</sup> 以上の患者に対してのみ投与すること。体表面積が1.25~1.5m <sup>2</sup> の患者にはカプセル剤で1回750mgを1日2回(1.5g/日)投与してもよい。体表面積が1.5m <sup>2</sup> を超える患者にはカプセル剤で1回1gを1日2回(2g/日)投与してもよい。
		[2歳未満の小児] 2歳未満の小児に対する安全性、有効性のデータは限られている。推奨用量を提示することはできないので、この年齢層への投与は推奨されない。
	心移植	小児心移植患者のデータはない。
	肝移植	小児肝移植患者のデータはない。
いずれの効能・効果においてもシクロスポリン及び副腎皮質ステロイドと併用すること。		
承認年月(または英国における開発の有無)	要望内容に関する承認はない(2023年4月20日確認)	
備考		
3) 独国 <sup>6)</sup>		
効能・効果	英国と同じ	
用法・用量	英国と同じ	

承認年月（または 独国における開発 の有無）		
備考	EU 中央審査方式での承認のため	
4) 仏国 <sup>6)</sup>		
効能・効果	英国と同じ	
用法・用量	英国と同じ	
承認年月（または 仏国における開発 の有無）		
備考	EU 中央審査方式での承認のため	
5) 加国 <sup>7)</sup>		
効能・効果	成人 同種腎、心又は肝移植患者における移植片拒絶反応の抑制 小児（2～18 歳） 同種腎移植患者における移植片拒絶反応の抑制	
用法・用量	成人	用法・用量
	腎移植	1 回 1 g を 1 日 2 回（2 g/日）経口投与又は 2 時間以上かけて静脈内投与する。
	心移植	1 回 1.5 g を 1 日 2 回（3 g/日）経口投与又は 2 時間以上かけて静脈内投与する。
	肝移植	1 回 1.5 g を 1 日 2 回経口投与又は 1 回 1 g を 1 日 2 回 2 時間以上かけて静脈内投与する。
	小児	用法・用量
	腎移植	1 回 600 mg/m <sup>2</sup> を 1 日 2 回、経口投与する（最大 2 g/日）。体表面積が 1.25～1.5 m <sup>2</sup> の患者にはカプセル剤で 1 回 750 mg を 1 日 2 回（1.5 g/日）投与してもよい。体表面積が 1.5 m <sup>2</sup> を超える患者にはカプセル剤又は錠剤で 1 回 1 g を 1 日 2 回（2 g/日）投与してもよい。
	いずれの効能・効果においてもシクロスポリン及び副腎皮質ステロイドと併用すること。	
承認年月（または 加国における開発 の有無）	要望内容に関する承認はない（2023 年 4 月 20 日確認）	
備考		

6) 豪州 <sup>8)</sup>		
効能・効果	成人 同種臓器移植患者における移植片拒絶反応の抑制 小児 (2~18 歳) 同種腎移植患者における移植片拒絶反応の抑制	
用法・用量	成人	用法・用量
	腎移植	1 回 1 g を 1 日 2 回 (2 g/日) 経口又は静脈内投与する。
	心移植	1 回 1.5 g を 1 日 2 回 (3 g/日) 経口又は静脈内投与する。
	肝移植	1 回 1 g を 1 日 2 回 (2 g/日) 静脈内投与し、その後、1 回 1.5 g を 1 日 2 回 (3 g/日) 経口投与する。
	他の臓器移植	必要な免疫抑制レベルに応じて、1 日 2~3 g を投与する。
	小児	用法・用量
	腎移植	1 回 600 mg/m <sup>2</sup> を 1 日 2 回、経口投与する (最大 2 g/日)。
シクロスポリン及び副腎皮質ステロイドと併用してもよい。		
承認年月 (または豪州における開発の有無)	要望内容に関する承認はない (2023 年 4 月 20 日確認)	
備考		

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations <sup>9)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	SSc-ILD の患者に対する治療として、ミコフェノール酸を推奨する。
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lancet Respir Med 2016; 4: 708-19<sup>4)</sup></li> <li>• Arthritis Res Ther 2016; 18: 123<sup>10)</sup></li> <li>• Lung 2013; 191: 483-9<sup>11)</sup></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ann Am Thorac Soc 2018; 15: 1286–95 <sup>12)</sup></li> <li>• Rheumatol Int 2020; 40: 207–16 <sup>13)</sup></li> <li>• ACR Open Rheumatol 2020; 2: 362-70 <sup>14)</sup></li> <li>• Arthritis Rheumatol 2017; 69: 1451-60 <sup>15)</sup></li> </ul>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis <sup>3)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	SScにおける肺線維症 (lung fibrosis in SSc) CYCの静脈内投与が推奨される (I、A/B) <sup>※1</sup> 、またMMFはCYCの代替療法又はCYCによる寛解導入後の維持療法として使用してもよい (II、B) <sup>※1</sup> 。 <sup>※1</sup> エビデンスレベルはI～IV (I:少なくとも1報のメタ・アナリシス又は無作為化対照試験、II:少なくとも1報の無作為化を行わない対照試験、III:記述研究、IV:専門家の意見)、推奨度はA～Dで示す。
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	• J Rheumatol 2012; 39: 1241-7 <sup>16)</sup>
備考	
3) 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	
4) 仏国	
ガイドライン名	French recommendations for the management of systemic sclerosis <sup>17)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	7.6.5 間質性肺疾患の治療 SSc-ILDに対する治療選択肢は、第一選択としてMMF、第二選択としてCYCの静脈内投与及び第三選択としてリツキシマブ (遺伝子組換え) であり、急速進行型や予後不良型にはCYCの静脈内投与が

	第一選択とワーキンググループは考えている。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	7.6.5 間質性肺疾患の治療 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 予後不良のILDに対して、MMF 1回 1,500 mg を1日2回投与は第一選択治療としてCYCの代替療法となりうる。</li> <li>・ ワーキンググループは、CYC投与後の寛解維持療法としてアザチオプリン(以下、「AZA」) 1~2 mg/kg/日又はMMF 1 g×2/日(適応外使用)を推奨する。</li> </ul>
ガイドラインの根拠論文	・ Lancet Respir Med 2016; 4: 708-19 <sup>4)</sup>
備考	
5) 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	
6) 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	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。
----------------------

## 5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献等の選択理由の概略等>

国内外の公表文献を、以下の①及び②の方法で検索した。

#### ①データベース：PubMed

検索日：2023年1月12日

検索式：(Mycophenolate mofetil or CellCept or MMF) and (sclerosis or scleroderma)

検索結果：496件

選定文献：496件のうち、SSc-ILD患者を対象とし、比較対照を設けたMMFの海外臨床試験に係る報告4報<sup>4),19),15)</sup>エラー! 参照元が見つかりません。、<sup>14)</sup>を選定し、以下に示す。また、SSc-ILD患者に対するMMFの国内使用実態に関する報告が1報<sup>37)</sup>捕捉された。なお、SSc-ILD患者を対象としたMMFの薬物動態試験は捕捉されなかった。

#### ②データベース：医中誌Web（医学中央雑誌刊行会のデータベース）

検索日：2023年1月12日

検索式：(ミコフェノール酸+セルセプト+MMF)\*(硬化症+強皮症-全身性)

論文種類：原著論文、総説、会議録

検索結果：112件

選定文献：112件中にSSc-ILD患者を対象とした臨床試験に係る報告はなかった。SSc-ILD患者にMMFを投与した症例報告4報<sup>38),39),40),41)</sup>が捕捉され、経口ステロイド薬との併用でMMFを1.0~3.0g/日で投与したとき、MMFが肺機能の増悪抑制に有効であったこと等が記載されている。

<海外における報告>

#### 1. Tashkin DP et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial.

Lancet Respir Med 2016; 4: 708-19<sup>4)</sup>（以下、「SLS II試験」）

呼吸困難、肺機能及び高分解能コンピュータ断層撮影（以下、「HRCT」）に関する基準<sup>※2</sup>に合致したSSc-ILD患者（28~79歳、平均年齢52.3歳）を対象に、CYCに対するMMFの優越性を検証することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

被験者は、MMF群（1回1,500mgを1日2回、24カ月間投与）及びCYC群（2.0mg/kg/日で12カ月経口投与後、プラセボを12カ月投与）の2群に無作為に割り付けられた。

無作為化された142例（MMF群69例、CYC群73例）のうち、HRCTに関する基準を満たし、少なくとも1回評価された126例（MMF群63例、CYC群63例）が主要な解析に含まれた。

試験中止例は、MMF群20例（死亡1例、患者希望8例、有害事象7例等）及びCYC群

36 例（死亡 2 例、有害事象 15 例、患者希望 9 例等）に認められた。

主要評価項目とされた、ベースラインから投与 24 カ月までの努力肺活量（forced vital capacity、以下、「FVC」）の正常予測値に対する百分率（%）（以下、「%FVC」）の変化量 [95% 信頼区間] は、MMF 群で 2.19 [0.53, 3.84]、CYC 群で 2.88 [1.19, 4.58] であり、2 群間で統計学的な有意な差は認められなかった（ $p=0.24$ 、robust joint model for longitudinal measurements（Stat Med 2012; 31: 1707-21<sup>18)</sup>）。

被験薬投与との関連が予想され、試験実施計画書において予め有害事象発現時の対応が規定されていた有害事象及び肺炎の発現状況は表 1 のとおりであった。重篤な有害事象は、MMF 群 39% (27/69 例)、CYC 群 30% (22/73 例) に認められ、そのうち MMF 群 3 例、CYC 群 7 例については、被験薬との因果関係が否定されなかった。死亡は MMF 群 7% (5/69 例)、CYC 群 15% (11/73 例) に認められ、1 例を除く 15 例が SSc に起因するものと考えられた。死亡例のうち 3 例（MMF 群 1 例、CYC 群 2 例）は、被験薬の投与期間中に死亡し、その他の死亡例（MMF 群 4 例、CYC 群 9 例）は他の理由で被験薬の投与を中止した 1～17 カ月後に死亡した。

表 1 試験実施計画書において予め有害事象発現時の対応が規定されていた有害事象及び肺炎の発現状況

有害事象	MMF 群 (69 例)		CYC 群 (73 例)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
貧血	18	8 (12%)	26	13 (18%)
肺炎	6	5 (7%)	4	4 (6%)
白血球減少症	5	4 (6%)	51	30 (41%)
好中球減少症	3	3 (4%)	7	5 (7%)
血尿	3	3 (4%)	2	2 (3%)
血小板減少症	0	0	7	4 (6%)

※2 主な組入れ基準：①Mahler Modified Dyspnea Index でグレード 2 以上の労作時呼吸困難を有する、②スクリーニング時の %FVC が 45%以上 80%以下、かつベースライン時の %FVC が 45%以上 85%以下、③ベースライン時の FVC がスクリーニング時の FVC の 10%以内、④SSc に起因すると判断される HRCT 上の所見を有する

2. Tashkin DP et al. Improved cough and cough-specific quality of life in patients treated for scleroderma-related interstitial lung disease: results of scleroderma lung study II. Chest 2017; 151: 813-20<sup>19)</sup>

SLS II 試験<sup>4)</sup>の成績から、MMF 及び CYC の SSc-ILD 患者における咳嗽に対する有効性等について検討した。ベースライン時及び 24 カ月後の頻発する咳嗽を伴う患者の割合は、それぞれ MMF 群で 63.2% (43/68 例) 及び 46.2% (24/52 例)、CYC 群で 60.3% (44/73 例) 及び 45.3% (24/53 例) であった。

安全性に係る記載はない。

3. Volkman ER et al. Mycophenolate mofetil versus placebo for systemic sclerosis-related interstitial lung disease: an analysis of scleroderma lung studies I and II. Arthritis Rheumatol 2017; 69: 1451-60<sup>15)</sup>

SSc-ILD 患者を対象に実施された、CYC とプラセボの有効性及び安全性を比較した無作為化二重盲検比較試験（以下、「SLS I 試験」）<sup>20)</sup>並びに MMF と CYC の有効性及び安全性を比較した SLS II 試験<sup>4)</sup>の試験成績を用いて、MMF とプラセボの有効性及び安全性を間接的に比較した。

SLS I 試験では、被験者は、経口 CYC 群（2.0 mg/kg/日）又はプラセボ群の 2 群に無作為に割り付けられた。CYC 及びプラセボの投与期間は 12 カ月とされ、その後 1 年間は被験薬投与なしの観察期間とされた。

ベースラインにおける MMF 群とプラセボ群の患者背景のうち、年齢は MMF 群がわずかに高かった（MMF 群：52.6±9.7 歳、プラセボ群：48.1±12.4 歳、以下同順）が、女性の割合（69.6%、64.6%）、SSc の罹患期間（0.3～6.5 年、0.2～6.8 年）、SSc の病型（限局皮膚硬化型/びまん皮膚硬化型）の比率（37.7/62.3%、43.0/57.0%）、ベースラインにおける%FVC（66.5±8.3%、68.6±13.0%）、皮膚硬化の程度等は類似していた。

MMF 群及びプラセボ群において、投与 12 カ月時点のベースラインからの%FVC の変化（平均値±標準誤差）はそれぞれ 2.17±0.97%及び-2.94±1.01%、投与 24 カ月時点のベースラインからの%FVC の変化量はそれぞれ 3.26±1.06%及び-2.18±1.44%であった。また、投与 12 カ月時点においてベースラインから%FVC が改善した被験者の割合は MMF 群 64.4%、プラセボ群 28.8%、投与 24 カ月時点においてベースラインから%FVC が改善した被験者の割合は MMF 群 71.7%、プラセボ群 37.5%であった。

被験薬投与との関連が予想され、試験実施計画書において予め有害事象発現時の対応が規定されていた有害事象及び肺炎の発現状況は表 2 のとおりであった。重篤な有害事象は、MMF 群 39%（27/69 例）、プラセボ群 48%（38/79 例）に認められ、そのうち MMF 群 3 例、プラセボ群 7 例については、被験薬との因果関係が否定されなかった。死亡は MMF 群 7%（5/69 例）、プラセボ群 8%（6/79 例）に認められた。

表 2 試験実施計画書において予め有害事象発現時の対応が規定されていた有害事象及び肺炎の発現状況

有害事象	MMF 群 (69 例)	プラセボ群 (79 例)
貧血	8 (12%)	1 (1%)
肺炎	5 (7%)	1 (1%)
白血球減少症	4 (6%)	0
好中球減少症	3 (4%)	0
血尿	3 (4%)	5 (6%)
血小板減少症	0	0

例数 (%)

4. Volkman ER et al. Treatment with mycophenolate and cyclophosphamide leads to clinically meaningful improvements in patient-reported outcomes in scleroderma lung disease: Results of Scleroderma Lung Study II. ACR Open Rheumatol 2020; 2: 362-70<sup>14)</sup>

SLS II 試験<sup>4)</sup>において検討された各患者報告アウトカムについて、MMF 群及び CYC 群で臨床的に重要な最小の差（以下、「MCID」）の変化を認めた被験者割合を比較した。呼吸困難変化指数（TDI）及び St. George 呼吸器質問票（SGRQ）のスコアは 2 年間にわたり頭

著に改善し、24 カ月後に MCID 以上の改善を認めた被験者の割合は、TDI では MMF 群及び CYC 群で 24%及び 29%、SGRQ では MMF 群及び CYC 群で 24%及び 28%であった。

<国内における報告>

なし

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

1. Fernández-Codina A et al. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 1820-8 <sup>21)</sup>

Scleroderma Clinical Trials Consortium 及び Canadian Scleroderma Research group の 170 名の専門家を対象に、2016 年 8 月～2017 年 9 月に行われた SSc の治療アルゴリズムの調査結果に関する論文である。

2012 年の SSc-ILD の治療アルゴリズムでは導入療法の第一選択薬が CYC の静脈内投与であったが、SLS I 試験及び SLS II 試験の試験成績を踏まえ、導入療法の第一選択薬を MMF、第二選択薬を CYC の静脈内投与、第三選択薬をリツキシマブ（遺伝子組換え）、維持療法の第一選択薬を MMF とした新たな SSc-ILD の治療アルゴリズムに、69%の専門家が同意した。

2. Hoa S et al. Screening and management of subclinical interstitial lung disease in systemic sclerosis: an international survey. *Rheumatology* 2022; 61: 3401-7 <sup>22)</sup>

無症候性 SSc-ILD の診断及び治療に関する Web 調査に関する論文である。Canadian and Quebec rheumatology associations の 611 名、Scleroderma Clinical Trials Consortium、Canadian Scleroderma Research Group 及び International SSc Inception Cohort network の SSc に関する専門家 348 名、Quebec respirology association の 285 名、Canadian Registry for Pulmonary Fibrosis network の ILD に関する専門家 13 名、並びに国際的な ILD に関する専門家 44 名に調査が依頼され、198 名（リウマチ専門医 135 名（68%）、呼吸器専門医 54 名（27%）、内科専門医 7 名（4%）、その他 2 名）が回答した。本研究において、無症候性 SSc-ILD は、HRCT で軽度の線維化が認められるが、臨床症状がなく、肺機能検査が正常な ILD と定義された。

「無症候性肺疾患の治療を開始する際、どの薬剤（単独又は併用）も同じ費用で入手できるとした場合、どの薬剤を選択しますか？」という質問に対して、約 80%の専門家（リウマチ専門医の 81%、呼吸器専門医の 76%、内科専門医の 71%）が MMF を第一選択薬として選択した。

3. Jerjen R et al. Systemic sclerosis in adults. Part II: management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2022; 87: 957-78 <sup>23)</sup>

米国皮膚科学会による SSc 患者に対する治療推奨に関する論文である。SSc-ILD 患者に対しては、MMF 又は CYC が第一選択薬とされた。

4. Rahaghi FF et al. Expert consensus on the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respir Res* 2023; 24: 6<sup>24)</sup>

SSc-ILD 患者の管理に関する専門知識を有する米国の専門医 25 名（呼吸器専門医 13 名、リウマチ専門医 12 名）による治療推奨に関する論文である。SSc-ILD 患者に対する治療法として、MMF が第一選択とされ、MMF の推奨用量は 2,000～3,000 mg/日とされた。

5. Hoffmann-Vold AM et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e71-e83<sup>25)</sup>

欧州の SSc-ILD に関する専門知識を有する呼吸器専門医 7 名、リウマチ専門医 16 名及び内科専門医 4 名に対する調査に関する論文である。エビデンスに基づき、SSc-ILD の管理に関するコンセンサスが取りまとめられた。80%以上のパネリストが賛成又は反対を示した場合に、コンセンサスが得られたとすることとされた。

早期かつ安定している又は軽度の ILD 患者には定期的な観察を行い、進行例に対して治療を開始すること、MMF 及び CYC が SSc-ILD に有効な治療であることに賛成意見のコンセンサスが得られた（MMF : 90%、CYC : 84%）。副腎皮質ステロイド単独使用の有効性に関しては、反対意見のコンセンサスが得られた（80%）。一方、トシリズマブ（遺伝子組換え）及び AZA の使用、副腎皮質ステロイドと他の免疫抑制剤の併用療法については、コンセンサスが得られなかった。

6. Ma X et al. Efficacy of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2021; 40: 3185-93<sup>26)</sup>

SSc-ILD 患者における MMF と CYC の有効性及び有害事象を比較したメタ・アナリシスである。

#### 【方法】

Embase 及び PubMed のデータベースを系統的に検索した。品質評価、研究の選択及びデータの抽出は、評価者 2 名により独立して行った。FVC 及び一酸化炭素肺拡散能（以下、「DL<sub>CO</sub>」）の平均変化量を、主要評価項目として選択した。統合解析方法として、固定効果モデルを用いた。

#### 【結果】

データベースからスクリーニングした 284 の文献のうち、6 の研究（無作為化比較試験 1 件、前向き観察研究 3 件、後ろ向き観察研究 2 件）が選択基準を満たした。CYC 群に対する MMF 群の FVC 及び DL<sub>CO</sub> の変化量の差の重み付き平均 [95%信頼区間] はそれぞれ -1.17 [-2.713, 0.373] (P=0.137、Z 検定) 及び 2.245 [0.258, 4.232] (P=0.027、Z 検定) であり、FVC の変化量に関しては群間に差は認められなかったものの、DL<sub>CO</sub> の変化量に関しては、

MMF がわずかに優れた結果であった。また、有害事象については、選択された研究のいずれにおいても、CYC 群に比べて MMF 群で有害事象が少なかった。

### (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. UpToDate (2021)<sup>27)</sup> (米国電子臨床教科書)

Treatment and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma)

#### INITIATING THERAPY

最新のエビデンスに基づけば、有症状で進行が疑われる SSc-ILD 患者には、免疫抑制治療を開始することが勧められる。初期治療としては、CYC と同等の治療効果があり、より安全性の高い MMF が推奨される。

MMF の目標用量は通常 1 日 1.5~3 g であり、通常 2 回に分割して投与する。SLS II 試験では、1 回 500 mg を 1 日 2 回から開始し、目標用量である 1 回 1,500 mg を 1 日 2 回まで 3~4 カ月かけて漸増するスケジュールが用いられた。

#### MAINTENANCE THERAPY

維持療法に用いる最適な治療及び治療期間については不明である。観察研究及び臨床経験から、ミコフェノール酸 (1.5~3 g/日を 1 日 2 回に分割して投与) 又は AZA の維持療法としての使用が支持される。我々の診療では、SLS II 試験の有効性に関する試験成績を踏まえ、MMF に忍容性を示さない患者を除いて、一般に AZA よりも MMF を選択する。

<日本における教科書等>

#### 1. 呼吸器疾患 最新の薬物療法 2、克誠堂出版 ; 2017<sup>28)</sup>

#### IV 間質性肺炎、第 5 章 膠原病肺の分類と治療薬

#### 膠原病に伴う ILD の治療

- SSc に伴う緩徐進行型 ILD

シクロホスファミドの効果が限定的である理由の一つに安全性の懸念から長期投与ができないことが挙げられる。最近、北米でシクロホスファミドと MMF の二重盲検試験が実施され、両者の効果は同等で、安全性は MMF の方が優れていることが確認された。したがって、今後は多くの症例で MMF がシクロホスファミドの代替になる可能性が高い。

### (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. Raghu G et al. Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. Am J Respir Crit Care Med 2023 Sep 29. doi: 10.1164/rccm.202306-1113ST<sup>9)</sup>

SSc-ILD 患者の治療には、1) ミコフェノール酸の使用を推奨する。2) (a) ピルフェニドン並びに (b) ピルフェニドンとミコフェノール酸の併用の安全性及び有効性の更なる研究

を推奨する。3) (a) シクロホスファミド、(b) リツキシマブ (遺伝子組換え)、(c) トシリズマブ (遺伝子組換え)、(d) ニンテダニブ及び (e) ニンテダニブとミコフェノール酸の併用を提案する。

推奨 2 : SSc-ILD 患者の治療にミコフェノール酸の使用を推奨する (強い推奨、エビデンスレベルはとても低い)。

SSc-ILD 患者に対するミコフェノール酸の使用に関する委員会の投票結果は以下のとおりであった。投票を棄権した参加者はいなかった。

ミコフェノール酸の使用を強く支持する : 18 名中 14 名 (78%)

ミコフェノール酸の使用を条件付きで推奨する : 18 名中 4 名 (22%)

ミコフェノール酸を考慮しないことを条件付きで推奨する : 18 名中 0 名 (0%)

ミコフェノール酸を考慮しないことを強く推奨する : 18 名中 0 名 (0%)

2. Denton CP et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1906-10<sup>3)</sup>

以上のガイドラインについては、「3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について、(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について」の項参照。

3. Hachulla E et al. French recommendations for the management of systemic sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 322<sup>17)</sup>

#### 7.6.5 間質性肺疾患の治療

進行例 (過去 1 年間で FVC が 10%以上若しくは 200 mL 以上低下、又は DL<sub>CO</sub> が 15%以上若しくは 3 mL/min/mmHg 以上低下) 及び重症例では、治療開始時から疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) による治療を推奨する。

- MMF の 1 回 1,500 mg、1 日 2 回、2 年間の投与は、無作為化比較研究において、経口 CYC に劣らない結果を示しており、通常の増悪の基準 (12 カ月の間に、少なくとも 10% の FVC の低下、15% の DL<sub>CO</sub> の低下) を満たさない場合でも、第一選択薬として CYC の代替療法となり得る。この研究では、最初の非レイノー症状から 7 年未満であり、HRCT 及び肺機能検査において ILD と診断され、FVC が 45~79%、DL<sub>CO</sub> が 40%以上であり、New York Heart Association (NYHA) クラス II 以上の呼吸困難症状を伴う SSc 患者が対象とされた。
- 対照試験はないが、ワーキンググループは、CYC 投与後の寛解維持療法に用いる免疫抑制剤として、AZA (1~2 mg/kg/日) 又は MMF (1 回 1 g を 1 日 2 回) を第一選択として推奨する。CYC 不応例又は AZA による維持療法下の進行例に対して、MMF が優れていることが確認されている訳ではないが、MMF が提案される。
- 低用量のコルチコステロイドを CYC 又は MMF と併用することを推奨する専門家もいる。SSc 患者においては、腎クリーゼを引き起こすリスクがあることから、コルチコステロイドの使用は経口プレドニゾン換算で 15 mg/日以下の用量に抑えることを勧め

る。

実際には、SSc-ILD に対する治療選択肢は、第一選択として MMF、第二選択又は急速進行型若しくは予後不良型（Goh 分類による extended form）の第一選択として CYC 静脈内投与、第三選択としてリツキシマブ（遺伝子組換え）があると考えている。

<日本におけるガイドライン等>

国内ガイドライン 1 及び 2 に、以下に示す共通の内容が記載されている。

1. 全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン. 全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会. 日皮会誌 2016; 126: 1831-96<sup>1)</sup>
2. 全身性強皮症・限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン. 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成委員会; 2016; p30-31<sup>2)</sup>

診療ガイドライン 肺、間質性肺疾患（ILD）

「CQ5. MMF は有用か？」

【推奨文】SSc-ILD に対して MMF を CYC の代替療法として使用することを提案する。

【推奨度】2C<sup>\*3</sup>

【解説】CYC の効果が限定的である理由の一つに安全性の懸念から長期投与ができないことが挙げられる。そこで、ループス腎炎などで CYC と同等の効果（非劣性）が示されている MMF の SSc-ILD における有用性が検討されている。履歴的あるいはオープン試験で、MMF（2～3 g）による FVC の安定化と高い安全性が示されている<sup>29),30),31),32)</sup>が、これまでプラセボ対照の比較試験の報告はない。2 年を越える長期のオープン試験でも FVC の低下は少なく、忍容性も高いことが示されている<sup>33)</sup>。一方、MMF にステロイドパルス療法を月 1 回計 6 回繰り返す治療を組み合わせたオープン試験では FVC と DL<sub>CO</sub> の改善が報告されている<sup>34)</sup>。MMF で治療した 10 例と背景因子を一致させた CYC 治療群 10 例の 2 年間の治療経過を比較した症例対照研究では、FVC の推移に差はなかったが、MMF 群でのみ HRCT スコアの悪化がみられた<sup>エラー! 参照元が見つかりません。</sup>。MMF の効果を検討した 5 つの履歴的研究、ひとつの前向きオープン試験を対象としたメタ解析では、計 69 例の MMF 投与例（62%は CYC を中心とした他の免疫抑制薬の前投与あり）で FVC、DL<sub>CO</sub> ともに 12 カ月間有意な変化はみられなかったが、薬剤に起因する重篤な有害事象も報告されていない<sup>35)</sup>。MMF は安全性プロフィールで CYC より優れているものの、効果面で CYC と同等で代替になり得るかに関するエビデンスは現状でない。現在、北米で CYC 経口と MMF の多施設二重盲検比較試験が進行中であることから、その結果が待たれる。なお、MMF は SSc に対して保険適応はない。

\*3 推奨グレードは、1：強く推奨する、2：提案する、なし：決められない場合、エビデンスレベルは、A：効果の推定値に強く確信がある、B：効果の推定値に中程度の確信がある、C：効果の推定値に対する確信は限定的である、D：効果の推定値がほとんど確信できない、で示されている。

3. 膠原病に伴う間質性肺疾患 診断と治療指針 2020. 日本呼吸器学会・日本リウマチ学会; 2020: p90-102<sup>36)</sup>

第2章：各論、2 全身性強皮症、5 治療

#### ①治療アルゴリズム

SSc と診断されれば呼吸器症状の有無にかかわらず、全例で胸部 HRCT の撮影が推奨される。ILD があれば Goh らの基準に従って胸部 HRCT 所見と呼吸機能検査より limited、extensive disease に分類する。発症5年以内の早期 dcSSc では初期スクリーニング時に ILD を認めなくても、その後、ILD が出現・進行することがあるため定期的なスクリーニングが必要である。

Extensive disease で、%FVC<50%、酸素療法が必要な症例では高度肺機能低下例であり、肺移植を考慮する。高度肺機能低下がない場合、初期治療薬として、①経口 CYC (POCY) [CYC 間歇静注 (IVCY) も可] 投与後に AZA 又は MMF で維持療法、②MMF、③ニンテダニブを単独、あるいは PO CY/IVCY 又は MMF をニンテダニブに組み合わせる (POCY/IVCY と MMF の併用は骨髄抑制や過度の免疫抑制を来すリスクが想定されるために使用経験がなく原則不可)。上記いずれかで治療後、さらに ILD 進展がみられた場合は、他の初期治療薬へのスイッチ又は併用を行う。

Limited disease であっても、ILD 進展高リスク群では治療介入を考慮する。初期治療薬として、①POCY (IVCY も可) 投与後に AZA 又は MMF で維持療法、②MMF、③ニンテダニブ、あるいは④トシリズマブ (遺伝子組換え) を単独又は併用する (ただし PO CY/IVCY と MMF との併用は不可)。Limited disease の ILD 進展予測低リスクでは6~12 カ月ごとの病勢評価を行い、進行性が確認されたら高リスクと判断して治療を開始する。Limited disease の高リスクで上記いずれかで治療後、さらに ILD 進展がみられた場合は、他の初期治療薬への変更または併用を行う。いずれの場合にも、初期治療薬でも ILD 進行が抑制できない場合、自己末梢血幹細胞移植又はリツキシマブ (遺伝子組換え) を考慮する。

#### ④治療選択：膠原病科の視点、呼吸器科の視点

##### 1 膠原病科

治療適応となる SSc-ILD に対しては CYC 又は MMF を選択する。

##### 2 呼吸器科

SSc-ILD の病理像の主体は fNSIP (線維性非特異性間質性肺炎) であり、現状では CYC 又は MMF が初期治療薬となる。

MMF の投与法/用量は、経口/250~1,000 mg を1日2回。上限を 3,000 mg/日とする。腎機能、病状に応じ、適宜、投与量調整。

## 6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

(2) 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について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦での臨床試験成績は報告がないが、Medical Data Vision 社の国内病院請求データ（2008～2020年）を用いた、国内のSSc及びSSc-ILD患者に対するMMFの臨床使用実態が報告されている。また、症例報告にて、SSc-ILD患者に対するMMFの臨床使用実態が報告されている。

1. Funatogawa T et al. Use of mycophenolate mofetil for systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Information from a Japanese hospital claims database. *Mod Rheumatol* 2022; 32: 755-60<sup>37)</sup>

Medical Data Vision 社の国内病院請求データ（2008～2020年）を用いた、日本においてMMFが投与されたSSc又はSSc-ILD患者のMMFの用量、投与期間及び患者特性の調査に関する論文である。

データベースに捕捉されたSSc患者31,187例、SSc-ILD患者11,200例のうち、MMFが投与された18歳以上のSSc患者は486例、SSc-ILD患者は314例であった。SSc-ILD患者におけるMMFの初回1日投与量及び1日最大投与量は表3のとおりであり、用量範囲は250～3,000mg/日であった。SSc-ILD患者の27%が1年以上MMFを継続投与しており、経口ステロイド薬を併用していたSSc-ILD患者における、MMF投与開始後の経口ステロイドの投与量（プレドニゾン換算量、平均値±標準偏差）は、0～3カ月目は9.3±7.6mgであったが、9～12カ月目には5.4±2.9mgに減少した。

また、SSc患者及びSSc-ILD患者に対するMMFの適応外使用は、日本において2015年以降概ね毎年増加していた（表4）。

表3 SSc-ILD患者に対するMMFの初回投与量及び最大投与量の内訳

	初回投与量	最大投与量
250 mg/日	4.8 (15)	1.6 (5)
500 mg/日	34.6 (108)	6.7 (21)
750 mg/日	2.2 (7)	2.9 (9)
1,000 mg/日	38.1 (119)	34.9 (109)
1,250 mg/日	0.3 (1)	1.3 (4)
1,500 mg/日	11.2 (35)	23.1 (72)
1,750 mg/日	0	0.3 (1)
2,000 mg/日	6.7 (21)	24.4 (76)
2,250 mg/日	0	0.3 (1)
2,500 mg/日	0.6 (2)	2.6 (8)
2,750 mg/日	0	0
3,000 mg/日	1.3 (4)	1.9 (6)

%（例数）

内用懸濁剤を使用した2例は除外されている。

表4 MMFの投与を開始したSSc患者及びSSc-ILD患者数の推移(18歳以上のみ)

年	SSc患者	SSc-ILD患者
2010	6	3
2011	0	0
2012	1	1
2013	1	0
2014	6	5
2015	8	4
2016	26	16
2017	54	35
2018	125	85
2019	122	76
2020	137	89

例数

2. 高野杏子ら. 全身性強皮症に合併した間質性肺炎に対してミコフェノール酸モフェチルが有効であった1例. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 65回 (2021年) p710<sup>38)</sup>

【症例】70歳代男性

【現病歴】20XX-2年8月、両手背、手指、下腿、足背の浮腫が出現した。胸部CTにて両下肺に網状陰影、抗トポイソメラーゼI抗体陽性より強皮症が疑われ紹介受診となった。

【経過】四肢、顔、前胸部の皮膚硬化(mRSS 30)、両手足背の硬性浮腫、抗トポイソメラーゼI抗体>240 U/mLと陽性よりSScと診断した。CTでは両下肺に活動性の網状影を認め、拘束性障害を呈した(20XX-2年9月:FVC 67.9%、FEV1.0 77.3、%DLco 75.3)。10月より活動性間質性肺炎(ILD)に対しプレドニゾロン(PSL) 0.5 mg/kg/日より開始し、MMF 1,000 mg/日を追加した。しかし、網状陰影の増悪を認め、呼吸機能が悪化したため(11月:FVC 66.7%、FEV1.0 70.4、%DLco 67.3)、PSL 1.0 mg/kg/日、MMFを3,000 mg/日に増量した。血栓性微小血管症を併発し、ステロイドを減量し血漿交換を行い改善した。以後、ステロイドを漸減しMMF 3,000 mg/日を継続。肺間質質は残存するが呼吸機能は改善した(20XX年4月:FVC 84.0%、FEV1.0 64.5、%DLco 78.6)。

3. 志賀俊彦ら. 進行が予測される強皮症関連間質性肺病変(SSc-ILD)に対してミコフェノール酸モフェチル(MMF)とプレドニゾロン(PSL)の併用療法を行った4症例の検討. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 64回(2020年) p667<sup>39)</sup>

【方法】治療介入の前提として①罹病期間は非Raynaud症状が出現して7年以内、②胸部HRCTで線維化病変あり、③びまん性皮膚硬化型(dcSSc)、④%FVC≥40%かつ2回以上連続して低下、⑤血清KL-6≥1,000 U/mL、⑥CRP陽性の基準を設定した。これらを満たした症例にMMF+PSL併用療法を導入し、12カ月以上経過フォローが可能であった4症例を対象に、6カ月毎の%FVC、%DLco、KL-6、SP-D、CRP、皮膚硬化スコア(mRSS)を後ろ向きに評価した。

【結果】女性が3例で、年齢は50~71歳、罹病期間は9~60カ月。抗Scl-70抗体は3例で

陽性。%FVCは68.8～97.6%、%DL<sub>CO</sub>は51.4～78.7%、KL-6は1,269～5,324 U/mL、SP-Dは112～472 ng/mL、CRPは0.165～0.804 mg/dL、mRSSは9～19点であった。指尖部潰瘍を1例に認め、肺高血圧症の合併例はなかった。MMFは最大2,000 mg/日まで増量した。PSLは15 mg/日で開始し12カ月時点までは10 mg/日で維持した。12カ月時点でのベースラインからの変化は、%FVCでは1例で改善、1例で悪化、2例で不変であった。KL-6は3例で低下、1例で増加した。mRSSは全例で改善を認めた。

4. 中下珠緒ら. 治療抵抗性のSSc-ILDに対してMMFを投与した二例. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集63回(2019年) p758<sup>40)</sup>

【症例1】61歳、女性。200X年発症のびまん皮膚硬化型SSc。SSc-ILDに対して寛解導入療法(PSL+IVCY)を投与し、寛解維持療法(PSL+AZA)を投与するも、AZAによる重篤な肝機能障害で中止。その後、200X+10年10月、ILDが悪化し、IVCY再開するも、有害事象及び患者の希望で中止。200X+11年1月MMFに切り替えた。1 g/日から開始し、2 g/日まで増量した。21カ月経過したが、FVC、%FVC、DL<sub>CO</sub>の低下はなく、HRCTスコアも軽度改善した。

【症例2】49歳、女性。200X年5月発症のびまん皮膚硬化型SSc。同年12月、重篤な足趾潰瘍で初診。ILDに対し、寛解導入療法(PSL+IVCY)を行い、以後、寛解維持療法(PSL+AZA)を継続していた。200X+12年、ILDが徐々に増悪し、線維化が進行。気胸を頻回に合併し、外科的治療も併用したが難治性だった。同年9月、AZAをMMF 1.5 g/日に切り替えた。12カ月経過したが、HRCTスコアの悪化はなかった。

5. 高田俊範ら. 本邦の膠原病に伴う間質性肺疾患に対するミコフェノール酸モフェチルの安全性と有効性. 日本呼吸器学会誌. 4巻増刊(2015年) p257<sup>41)</sup>

【方法】従来治療では効果が乏しい膠原病に伴うILDと診断された当科症例を対象とする。筋症状に乏しい皮膚筋炎に伴うILDでは、ステロイド薬、シクロスポリン、MMF内服を行う。SSc-ILDでは、ステロイド薬とMMF内服を開始する。

【結果】4例の皮膚筋炎に伴うILD、4例のSSc-ILDに、MMFを含む治療を行った。主な有害事象として、血中CMV抗原の陽転化、軽度肝障害及び縦隔気腫がみられた。皮膚筋炎の1例は、MMFを含む免疫抑制療法にもかかわらず敗血症と呼吸不全により死亡した。強皮症4例の内、3例に改善がみられた。

## 7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外で実施されたSLS II試験において、主要評価項目とされたベースラインから投与24カ月までの%FVCの変化量について、MMF群はCYC群と同程度の改善効果を有することが示唆され(「5. 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、薬物動態試験等の公表文献としての報告状況」の項参照)、米国及び仏国のガイドラインでは、SLS II 試験結果を踏まえて SSc-ILD に対して MMF を第一選択薬としている。また、海外のメタ・アナリシス(「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」の項参照)においても、SSc-ILD 患者における MMF による肺機能の改善効果が報告されている。

国内において MMF の SSc-ILD を対象とした臨床試験の報告はないものの、強皮症の効能・効果を有するが悪性腫瘍の誘発等の安全性上の懸念から投与期間又は総投与量を限定することが推奨されている CYC の代替として、MMF を使用することが国内のガイドラインにおいても示されている。また「6. 本邦での開発状況(経緯)及び使用実態について(2) 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について」の項に示した症例報告等において、日本人 SSc-ILD 患者に対する MMF 投与の実態及び MMF による肺機能の改善等が認められている。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(以下、「検討会議」)は、国内外の公表文献、ガイドライン等における記載状況、国内における使用実態の報告から、日本人 SSc-ILD 患者に対する MMF の有効性は、医学薬学上公知と判断できると考える。

## (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外 SLS II 試験で検討された被験薬投与との関連が予想された有害事象のうち、貧血、白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症については CYC 群と比べて MMF 群で少なく、血尿及び肺炎の発現頻度は MMF 群と CYC 群で同程度であった。また、死亡例及び有害事象による投与中止例も CYC 群と比べて MMF 群で少なかったことから、MMF は CYC に比べて忍容性に優れていると報告された。SLS II 試験、海外メタ・アナリシス等で報告されている、SSc-ILD 患者に MMF を投与した際の主な有害事象は、感染症(上気道感染、肺炎、尿路感染、皮膚感染)、下痢、悪心、嘔吐、貧血、白血球減少症等であり、現行の添付文書にて注意喚起されている既知の事象であった。

検討会議は、以下のように考える。

日本人 SSc-ILD 患者に対する MMF 投与時の有害事象に関する文献報告は限られているものの、海外臨床試験等において SSc-ILD 患者特有の有害事象は認められておらず、また、要望用法・用量は本邦の既承認用法・用量の範囲内である。以上の点等を踏まえると、日本人 SSc-ILD 患者における MMF 投与時の安全性は、既承認効能・効果と同様の安全対策を行うことで管理可能と考える。ただし、MMF は CYC の代替療法又は CYC 投与後の維持療法として、CYC や AZA と同様の位置付けでの使用が想定される薬剤であること、及び MMF は重大な副作用として感染症、重度の腎障害、心障害等の緊急時の対応が必要とされる副作用が注意喚起されている薬剤であることを踏まえると、CYC や AZA と同様に、

SSc-ILD 患者に MMF を使用する際には緊急時に十分対応できる医療施設において使用する旨の注意喚起を行うことが適切と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

欧米等 6 カ国において MMF の SSc-ILD に係る適応は承認されていないものの、国内外のガイドライン等における推奨状況、国内外の教科書の記載内容、国内における使用実態等に加え、それらを踏まえた上記 (1) 及び (2) の検討から、日本人 SSc-ILD 患者における MMF の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断可能と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適切と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果 (案)】(下線部追記、今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

【設定の妥当性】

検討会議は、国内外の文献報告より、本剤は SSc-ILD に対する導入療法及び維持療法のいずれにおいても有効性が期待でき、国内外のガイドラインにおいて導入療法及び維持療法のいずれに対しても推奨されていることから、効能・効果は「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」とすることが適切と考える。

また、SLS II 試験結果も踏まえた国内のガイドラインにおいて、ILD について HRCT 所見と呼吸機能検査より Limited 又は Extensive disease に分類した上で、Extensive disease で高度肺機能低下がない場合及び Limited disease の ILD 進展高リスクの場合に MMF での治療を考慮する旨が記載されている。

検討会議は、本剤の投与は、最新の診療ガイドライン等を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に行われるべきと考えることから、添付文書の<効能又は効果に関連する注意>の項において、「診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与する」旨を注意喚起することが適切と考える。

(2) 用法・用量について

SSc-ILD に対する用法・用量は、以下の設定とすることが適切と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量 (案)】(下線部追記、今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

<全身性強皮症に伴う間質性肺疾患>

通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 250~1,000 mg を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 3,000 mg を上限とする。

【設定の妥当性】

国内外のガイドライン及び海外の教科書における SSc-ILD に対する本剤の推奨用量は、500～3,000 mg/日とされている。

また、Medical Date Vision 社の国内病院請求データを用いた使用実態調査の結果、初回投与量は 500 mg/日が 34.6%、1,000 mg/日が 38.1%、最大投与量は 1,000 mg/日が 34.9%、1,500 mg/日が 23.1%、2,000 mg/日が 24.4%及び 3,000 mg/日が 1.9%であり、要望用法・用量の通常用量（1回 250～1,000 mg を 1日 2回投与）での使用が過半数以上であったこと、最大 3,000 mg/日までの SSc-ILD 患者における使用実態が確認できること及び既承認効能での使用時も含めて現時点において安全性上の懸念は認められていないことを踏まえ、用法・用量を「1回 250～1,000 mg を 1日 2回 12 時間毎に食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 3,000 mg を上限とする。」とすることは適切と考えた。

なお、本剤の主な消失経路が腎排泄であることを踏まえて現行の添付文書の＜用法及び用量に関連する注意＞の項に記載されている、重度の慢性腎不全患者に対する注意等に関しては、SSc-ILD 患者に対しても適用することが適切と考える。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

本剤はヒトにおいて催奇形性が報告されていることから、既存の効能・効果と同様に、妊娠する可能性のある女性への使用に際して添付文書で注意喚起されている内容の周知徹底を企業及び関連学会に求める必要があると考える。

## 10. 備考

なし

## 11. 参考文献一覧

- 1) 全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン. 全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会. 日皮会誌 2016; 126: 1831-96
- 2) 全身性強皮症・限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン. 強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成委員会; 2016: p30-31

- 3) Denton CP et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1906-10
- 4) Tashkin DP et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 708-19
- 5) 米国添付文書 (CELLCEPT®)
- 6) 英国添付文書 (CellCept 250 mg hard capsules、CellCept 1 g/5 ml powder for oral suspension)
- 7) 加国添付文書 (CELLCEPT®)
- 8) 豪州添付文書 (CELLCEPT®)
- 9) Raghu G et al. Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2023 Sep 29. doi: 10.1164/rccm.202306-1113ST
- 10) Shenoy PD et al. Cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in scleroderma interstitial lung disease (SSc-ILD) as induction therapy: a single-centre, retrospective analysis. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 123
- 11) Panopoulos ST et al. Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study. *Lung* 2013; 191: 483-9
- 12) Goldin JG et al. Longitudinal changes in quantitative interstitial lung disease on computed tomography after immunosuppression in the Scleroderma Lung Study II. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 1286-95
- 13) Naidu GSRSNK et al. Effect of mycophenolate mofetil (MMF) on systemic sclerosis-related interstitial lung disease with mildly impaired lung function: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Rheumatol Int* 2020; 40: 207–16
- 14) Volkman ER et al. Treatment with mycophenolate and cyclophosphamide leads to clinically meaningful improvements in patient-reported outcomes in scleroderma lung disease: Results of Scleroderma Lung Study II. *ACR Open Rheumatol* 2020; 2: 362-70
- 15) Volkman ER et al. Mycophenolate mofetil versus placebo for systemic sclerosis-related interstitial lung disease: an analysis of scleroderma lung studies I and II. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 1451-60
- 16) Mendoza FA et al. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol* 2012; 39: 1241-7
- 17) Hachulla E et al. French recommendations for the management of systemic sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 322
- 18) Li N et al. Joint analysis of bivariate longitudinal ordinal outcomes and competing risks survival times with nonparametric distributions for random effects. *Stat Med* 2012; 31: 1707-21
- 19) Tashkin DP et al. Improved cough and cough-specific quality of life in patients treated for scleroderma-related interstitial lung disease: results of scleroderma lung study II. *Chest* 2017;

- 151: 813-20
- 20) Tashkin DP et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-66
  - 21) Fernández-Codina A et al. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 1820-8
  - 22) Hoa S et al. Screening and management of subclinical interstitial lung disease in systemic sclerosis: an international survey. *Rheumatology* 2022; 61: 3401-7
  - 23) Jerjen R et al. Systemic sclerosis in adults. Part II: management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2022; 87: 957-78
  - 24) Rahaghi FF et al. Expert consensus on the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respir Res* 2023; 24: 6
  - 25) Hoffmann-Vold AM et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e71-e83
  - 26) Ma X et al. Efficacy of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2021; 40: 3185-93
  - 27) Treatment and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma). In *UpToDate*. 2021
  - 28) 呼吸器疾患 最新の薬物療法 2、克誠堂出版 ; 2017
  - 29) Zamora AC et al. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2008; 102: 150-5
  - 30) Gerbino AJ et al. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008; 133: 455-60
  - 31) Koutroumpas A et al. Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1167-8
  - 32) Simeón-Aznar CP et al. Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 1393-8
  - 33) Yilmaz N et al. Two-year experience with mycophenolate mofetil in patients with scleroderma lung disease: a case series. *Int J Rheum Dis* 2014; 17: 923-8
  - 34) Vanthuyne M et al. A pilot study of mycophenolate mofetil combined to intravenous methylprednisolone pulses and oral low-dose glucocorticoids in severe early systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 287-92
  - 35) Tzouvelekis A et al. Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta-analysis. *Pulm Med* 2012; 2012: 143637
  - 36) 膠原病に伴う間質性肺疾患 診断と治療指針 2020. 日本呼吸器学会・日本リウマチ学会; 2020: p90-102

- 37) Funatogawa T et al. Use of mycophenolate mofetil for systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Information from a Japanese hospital claims database. *Mod Rheumatol* 2022; 32: 755-60
- 38) 高野杏子ら. 全身性強皮症に合併した間質性肺炎に対してミコフェノール酸モフェチルが有効であった 1 例. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 65 回 (2021 年) p710
- 39) 志賀俊彦ら. 進行が予測される強皮症関連間質性肺病変 (SSc-ILD) に対してミコフェノール酸モフェチル (MMF) とプレドニゾロン (PSL) の併用療法を行った 4 症例の検討. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 64 回 (2020 年) p667
- 40) 中下珠緒ら. 治療抵抗性の SSc-ILD に対して MMF を投与した二例. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 63 回 (2019 年) p758
- 41) 高田俊範ら. 本邦の膠原病に伴う間質性肺疾患に対するミコフェノール酸モフェチルの安全性と有効性. *日本呼吸器学会誌*. 4 巻増刊 (2015 年) p257