

ループス腎炎に対する

ミコフェノール酸モフェチル使用に関するステートメント

日本リウマチ学会

日本腎臓学会

日本小児リウマチ学会

日本小児腎臓病学会

厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)・自己免疫疾患に関する調査研究班

2015年2月21日 第一版

(本ステートメントは今後も改定されます)

ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は、生体内で速かにミコフェノール酸 (MPA) に加水分解される。MPA は、プリン合成の *de novo* 経路の律速酵素であるイノシンモノホスフェイト脱水素酵素を特異的に阻害し、リンパ球の増殖を選択的に抑制することにより免疫抑制作用を発揮する。MMF は、本邦では 1999 年に承認されて以降「心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果が順次追加承認された。また、2011 年には「腎移植における拒絶反応の抑制」に対する小児用法・用量が追加承認された。

一方、MMF はループス腎炎に対しても、寛解導入あるいは維持療法を目的として国内外の日常臨床で広く使用されている。2012 年、アメリカリウマチ学会(ACR)およびヨーロッパリウマチ学会・ヨーロッパ腎臓学会・ヨーロッパ透析移植学会合同(EULAR/ERA-EDTA)のコミッティが相次いでループス腎炎の治療ガイドラインを発表した。ACR、EULAR/ERA-EDTA とも、エビデンスに基づき、活動性ループス腎炎の寛解導入あるいは寛解の維持療法の両方に MMF を第一選択薬として推奨した。我が国においても MMF がループス腎炎の治療薬として未承認ながら使用されている現状があることから、日本リウマチ学会は厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」へ MMF のループス腎炎に対する使用の要望を提出した。同会議から要請をうけて、日本リウマチ学会は、日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会、ならびに厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)・自己免疫疾患に関する調査研究班(班長・住田孝之)の協力を得て、成人および小児ループス腎炎に対する MMF の使用実態疫学調査がおこなわれた。

本ステートメントは、本邦での使用実態調査の結果に基づいて、ループス腎炎に対する MMF の使用法について、日本リウマチ学会および日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会の各学会が推奨するものである。

ステートメントの目的

MMF は、ループス腎炎に対する寛解導入、寛解維持が期待できる薬剤であるが、投与中に重篤な有害事象を合併する可能性がある。本ステートメントは、国内外での臨床試験成績を基に、MMF 投与中の有害事象の予防・早期発見・治療のための対策を提示し、各主治医が適正に薬剤を使用することを目的とする。

対象患者

ループス腎炎（寛解導入療法あるいは寛解維持療法）

1. ISN/RPS 分類による Class III、IV および V の患者：ただし腎生検の実施が適切ではないとき、臨床症状や検査所見からそれらと推定される場合は、疾患活動性を十分確認の上、投与を行うこと。
2. 原則としてステロイドに併用する。

用法・用量

成人：

通常、ミコフェノール酸モフェチルとして 1 回 250～1,000mg 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 3,000mg を上限とする。

小児：

通常、ミコフェノール酸モフェチルとして 1 回 150～600mg/m² 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 2,000mg を上限とする。

- 例として、成人の寛解導入には、1 回につき 500mg を 1 日 2 回 12 時間毎から開始し、忍容性を確認しながら、1 週間ごとに漸増するが、上限を 1 日 3,000mg とする。
- 成人の寛解導入後の維持療法としては、通常 500-1,000mg、1 日 2 回 12 時間毎を投与する。
- 維持療法の継続は、2 または 3 年ごとに見直すこととする。
- 小児の寛解導入および寛解導入後の維持療法のプロトコールは、基本的に成人に準ずるが、年齢や症状により適宜増減する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 重度の慢性腎不全患者（糸球体濾過率<25mL/分/1.73m²）では血中濃度が高くなるおそれがあるので、1回投与量は1,000mgまで（1日2回）とし、患者を十分に観察すること。
- 投与禁忌
 1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。（妊娠中に他の免疫抑制剤と併用して本剤を服用した患者において、耳奇形を含む先天性奇形を有する児を出産した例が報告されている。）
 2. 妊娠する可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、妊娠検査が陰性であるとの結果を確認し、本剤投与前、投与中及び投与中止後6週間は避妊すること
 3. 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。
 4. 本剤は、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には投与すべきではない。
- 注意事項
 1. 本剤の投与は、免疫抑制療法及びループス腎炎患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
 2. 他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染（日和見感染症や進行性多巣性白質脳症（PML））に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍（特に皮膚）が発現する可能性があるため、十分注意すること。
 3. 重篤な消化器系疾患のある患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
 4. 重度の慢性腎不全患者〔血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。〕
 5. 重度の好中球減少等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと
 6. 本剤は、イノシンモノホスフェイト脱水素酵素（IMPDH）阻害剤であるため、ヒポキサンチン-グアニル-ホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRT）欠損症（Lesch-Nyhan 症候群、Kelley-Seegmiller 症候群）の患者に使用すると、高尿酸血症を増悪させる可能性があるため十分注意すること。
 7. 免疫抑制剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs 抗原陰性の患者におい

て、免疫抑制剤の投与開始後に B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。 B 型肝炎ウイルス(HBV)感染者（キャリアおよび既往感染者）に対しては、日本リウマチ学会による「B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」および日本肝臓学会「B 型肝炎治療ガイドライン」を参考に対処する。また、C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後に C 型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

8. 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わりうる適切な者に、次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。
 - ① 本剤は、催奇形作用が報告されているので、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、妊娠検査が陰性であるとの結果を確認し、本剤投与前、投与中及び投与中止後 6 週間は避妊すること
 - ② 感染症状、予期せぬ挫傷、出血又は貧血等の骨髓機能抑制症状、又は下痢等の消化器症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。
 - ③ 皮膚癌の危険性を避けるため、帽子等の衣類や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光や UV 光線の照射を避けること。

参考文献

- 1) Hahn BH, , et al.. Arthritis Care Res. 2012 Jun;64(6):797
- 2) KDIGO. Kidney Int Suppl 2012;2:S221
- 3) Bertsias GK, , et al. Ann Rheum Dis. 2012 Nov;71(11):1771
- 4) http://www.jsh.or.jp/doc/guidelines/HBV_GL_ver2.201406.pdf

資料1 本邦におけるループス腎炎に対するMMFの使用実態疫学調査（成人）

平成20年10月1日から平成25年9月30日の間にMMFによる治療を受けたループス腎炎患者を対象として集計した

1) 患者背景

対象；137名（女性116名，男性20名，不明1）

年齢；31.4±12.6歳

身長；158.4±6.99 cm

体重；58.09±13.77 kg

組織型分類（ISN/PRS）

Class I:	1名
Class II:	14名
Class III:	20名
Class IV:	49名
Class V:	19名
Class III + V :	9名
Class IV + V :	15名

2) MMF使用の実態

MMF 導入期	開始時投与量(g)	導入時最大量(g)
	0.95 ± 0.40 (0.25-2.0)	1.57 ± 0.56 (0.25-3.0)

MMF 維持期	投与量(g)
	1.37 ± 0.60 (0.25-3.0)

開始用量、最大用量、維持用量の頻度分布を、図3, 4, 5にそれぞれ示す

3) 検査値の推移

	血清総蛋白	血清アルブミン	血清クレアチニン	C3	抗DNA抗体	尿タンパク・クレアチニン比
開始時（平均）	6.15	3.20	0.77	66.4	281.7 (40.6)	3.28 (1.88)
開始時（SD）	1.26	0.89	0.50	29.0	-	-
最終観察時(平均)	6.52	3.84	0.80	80.3	27.1 (10.6)	1.16 (0.21)
最終観察時(SD)	1.02	0.70	0.50	20.6	-	-

抗DNA抗体価および尿タンパク・クレアチニン比は平均値（中央値）

4) 有害事象

39 例/137 例(28.4%)に計 61 イベントの記載あり

感染症 29 イベント： サイトメガロ感染 6、帯状疱疹 6、肺炎 3、蜂窩織炎 3、感冒 5、副鼻腔炎 3、急性腸炎 1、扁桃炎 1、細菌感染症 1

血球減少 15 イベント： 白血球減少 8、汎血球減少 4、TMA1、血小板減少 1、貧血 1

消化器症状 7 イベント： 下痢 4、嘔気 2、消化管穿孔 1

悪性腫瘍 2 イベント： 子宮癌 1、卵巣癌 1

脱毛 3 イベント：

高血糖 2、高尿酸血症 1、子宮筋腫 1、動悸 1

資料1の図

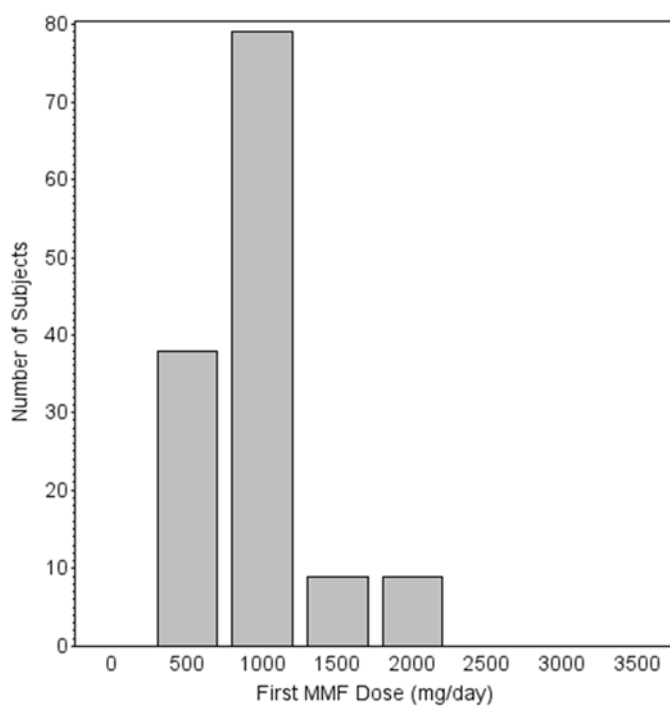


図1 開始用量の頻度分布（成人）

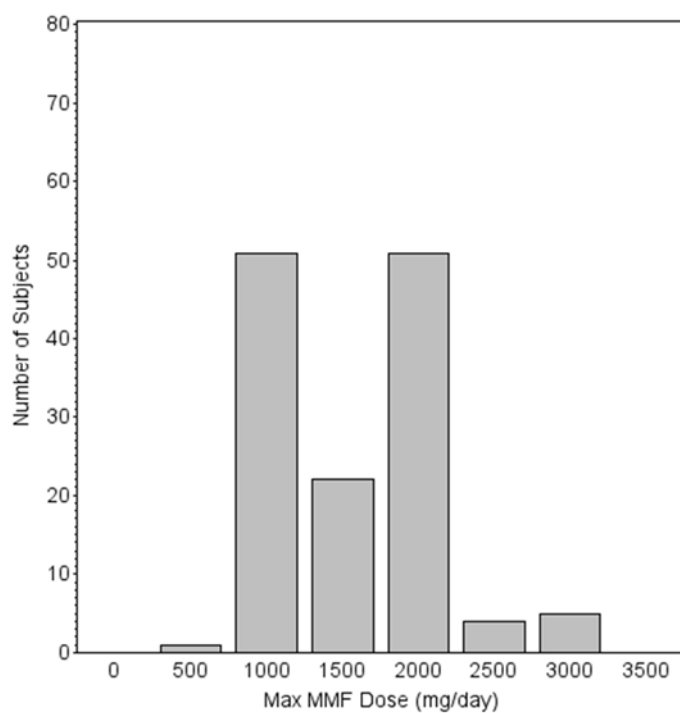


図2 最大用量の頻度分布（成人）

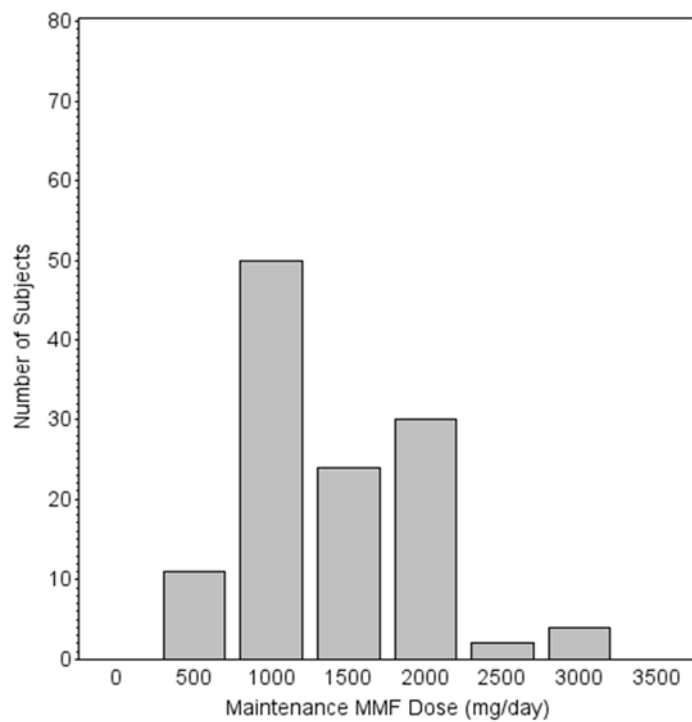


図 3 維持用量の頻度分布 (成人)

資料 2 本邦におけるループス腎炎に対するMMFの使用実態疫学調査（小児）

平成 20 年 10 月 1 日から平成 25 年 9 月 30 日の間に MMF による治療を受けたループス腎炎患者を対象として集計した

1) 患者背景

対象；106 名（女児 83 名，男児 23 名）

年齢；12.2±2.5 歳（平均±SD）

身長；143.4±16.0 cm（平均±SD）

体重；41.0±11.6 kg（平均±SD）

体表面積；1.27±0.25 m²（平均±SD）

組織型分類（ISN/PRS）

Class I: 6 名

Class II: 20 名

Class III: 20 名

Class IV: 50 名

Class V: 5 名

Class III + V: 1 名

Class IV + V: 1 名

開始用量および最大用量と投与開始年齢の関係を図 1, 2 にそれぞれ示す

2) MMF 使用の実態

MMF 導入期	開始時投与量(g/m ²)	導入時最大量(g/m ²)
	0.52 ± 0.21 (0.27-1.53)	1.10 ± 0.31 (0.36-2.16)

MMF 維持期	投与量(g/m ²)
	1.06 ± 0.31 (0.36-2.16)

開始用量、最大用量、維持用量の頻度分布を、図 3, 4, 5 にそれぞれ示す

3) 検査値の推移

	血清総蛋白	血清アルブミン	血清クレアチニン	C3	抗DNA抗体	尿タンパク・クレアチニン比
開始時 (平均)	6.66	3.78	0.54	64.6	176.8 (56.0)	2.88 (0.37)
開始時 (SD)	0.85	0.74	0.33	28.8	-	
最終観察時(平均)	6.82	4.32	0.56	83.6	17.7 (9.0)	0.61 (0.08)
最終観察時(SD)	0.62	0.50	0.18	19.5	-	-

抗DNA抗体価および尿タンパク・クレアチニン比は平均値（中央値）

4) 有害事象

19 例/106 例(17.9%)に 21 イベントの記載あり

感染症 9 イベント： 帯状疱疹 7、肺炎 1、水痘 1

血球減少 2 イベント： 白血球減少 2

消化器症状 7 イベント： 下痢 4、嘔気 1、腹痛 2

脱毛 1 イベント：

低 γ グロブリン血症 2 イベント

資料 2 の図

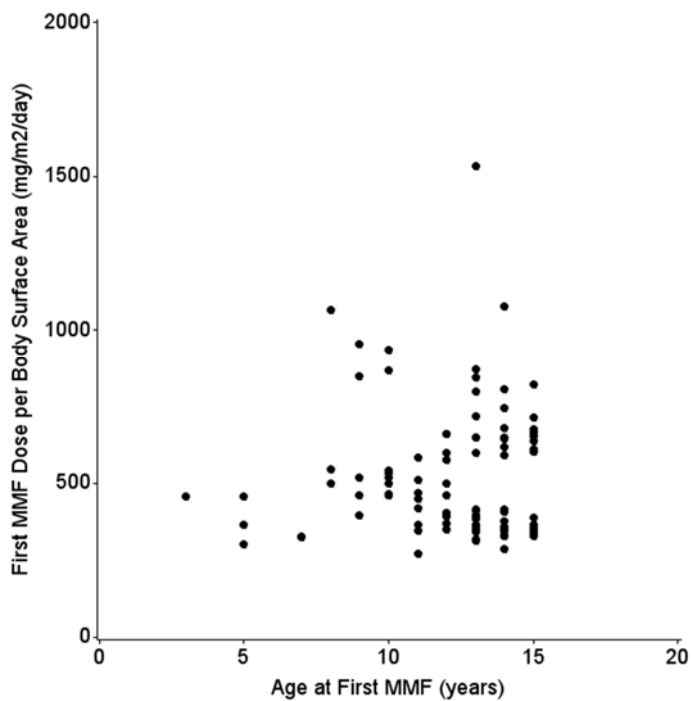


図 1 開始用量と投与開始年齢の散布図 (小児)

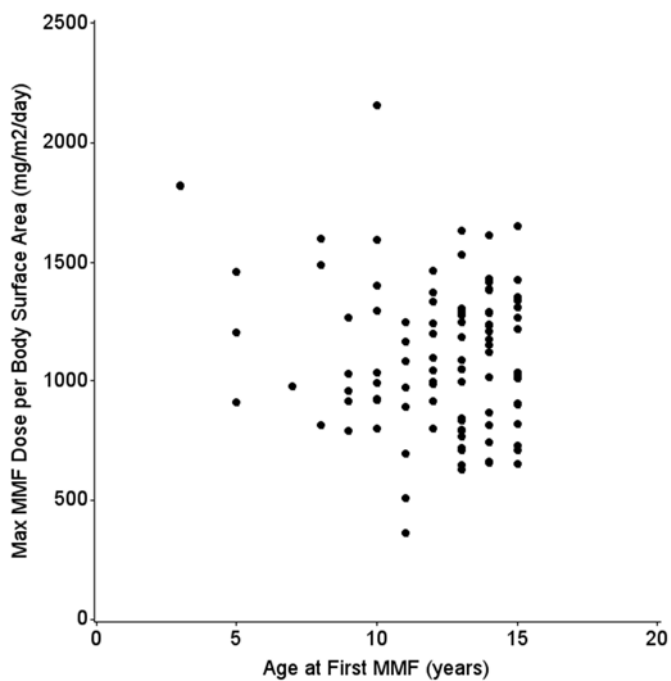


図 2 最大用量と投与開始年齢の散布図 (小児)

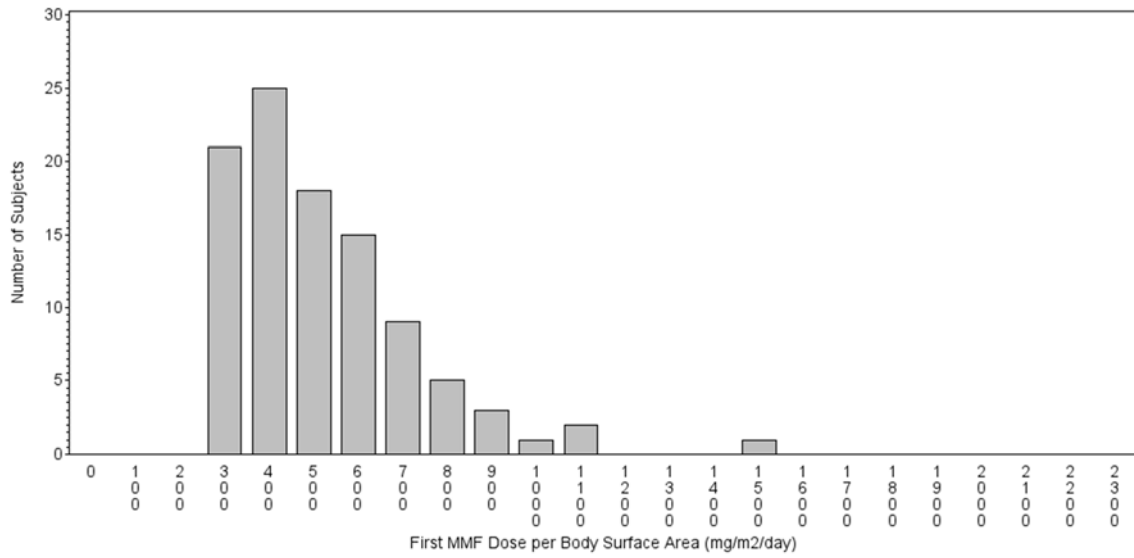


図3 開始用量の頻度分布（小児）

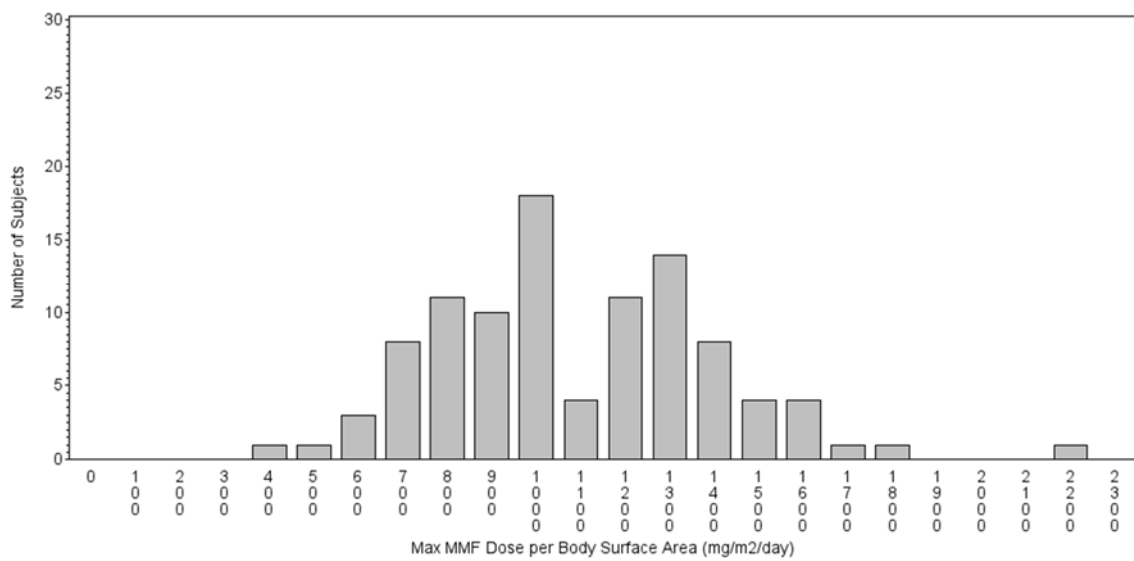


図4 最大用量の頻度分布（小児）

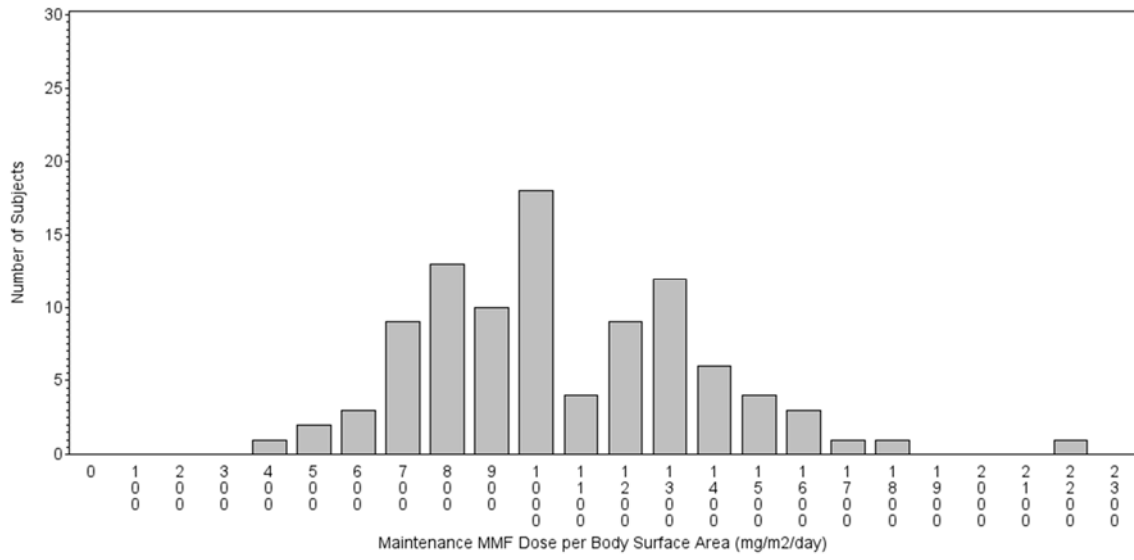


図 5 維持用量の頻度分布(小児)