

平成 27 年度第 8 回薬事・食品衛生審議会

医薬品等安全対策部会 安全対策調査会

ミコフェノール酸 モフェチル製剤について

< 目 次 >

医薬品等の安全性に係る調査結果報告書	1
参考 ミコフェノール酸 モフェチル製剤添付文書	22

調査結果報告書

平成 28 年 3 月 1 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

- [一般名] ミコフェノール酸 モフェチル
- [販売名] ①セルセプトカプセル 250、同懸濁用散 31.8%
②ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250mg 「テバ」
③ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250mg 「ファイザー」
- [承認取得者] ①中外製薬株式会社
②テバ製薬株式会社
③マイラン製薬株式会社
- [効能・効果] ○腎移植後の難治性拒絶反応の治療
(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)
○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植
- [用法・用量] 1. 腎移植の場合
○腎移植後の難治性拒絶反応の治療
通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 1,500mg 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。
○腎移植における拒絶反応の抑制
成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 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 300～600mg/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。
2. 心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制の場合
通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 500

～1,500mg を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。

しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

[備 考] 特になし
[調査担当部] 安全第二部

II. 今回の調査の経緯

1. 国内における状況

ミコフェノール酸 モフェチル（以下「本薬」という。）は、活性体であるミコフェノール酸のプロドラッグであり、ミコフェノール酸の核酸合成阻害作用によりリンパ球の増殖を抑制する免疫抑制剤である。本邦において、平成 11 年 9 月にセルセプトカプセル 250 が「腎移植後の難治性拒絶反応の治療（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）」を効能・効果として承認され、以降、腎移植、心移植、肝移植、肺移植及び脾移植における拒絶反応の抑制の効能・効果が追加され、移植領域において広く使用されている。また、平成 27 年 8 月にセルセプト懸濁用散 31.8% が剤形追加として承認されている。

なお、平成 27 年 7 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請に関する事前評価を受け、同日付けで「ループス腎炎」の使用に対する保険適用が認められている。これに伴い、本薬の催奇形性に関する使用上の注意について、「ミコフェノール酸 モフェチル製剤の使用に当たっての留意事項について」（平成 27 年 7 月 31 日付け薬食審査発 0731 第 7 号、薬食安発 0731 第 4 号）が発出されている。

本薬は催奇形性を有することから、承認時より添付文書において、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を「禁忌」、「妊娠する可能性のある婦人」を「原則禁忌」とするとともに、「重要な基本的注意」の項に「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、「投与前、投与中及び投与中止後 6 週間は避妊すること」、並びに「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に催奇形性が報告されている旨が注意喚起されている。

しかしながら、平成 26 年 2 月に催奇形性（小耳症）の国内症例が医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）に報告され、平成 28 年 2 月 1 日までに自然流産 1 例及び胎児死亡 1 例を含む計 3 例で妊娠中の本薬曝露が確認されている（別紙 1）。

これらの状況に鑑み、厚生労働省 医薬・生活衛生局安全対策課は平成 28 年 2 月 26 日付けで機構に対して、本薬投与に係る妊娠及び避妊に関して調査を依頼した。機構は、当該調査を本薬投与に係る妊娠及び避妊に関して、現行の安全対策の妥当性及び更なる安全対策の必要性を検討した。

機構は、本調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品目につ

いての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号)の規程により、指名した。

2. 海外における状況

セルセプトカプセル 250 は米国及び欧州を含む 125 ヶ国以上で承認、販売されている。本薬の海外添付文書における妊娠及び避妊に関する記載状況は、別紙 2 のとおりである。欧州及び米国において、本薬は移植領域のみに適応を有しており、ループス腎炎の効能・効果は承認されていない。

米国においては、妊婦及び妊娠可能な女性は **CONTRAINDICATIONS** の項には設定されておらず、**PRECAUTIONS** の項に避妊及び妊娠検査に関する注意喚起が記載されている。平成 27 年(2015 年)7 月に添付文書改訂が行われ、**WARNINGS** 及び **Pregnancy** の項に神経系の先天性異常が追記され、**Postmarketing Experience** の項に妊娠中に本薬を投与された患者から生まれた児に耳、顔面、心臓、神経系の先天性異常の報告があることが追記された。

欧州においては、平成 28 年(2016 年)1 月に添付文書改訂が行われ、効果的な避妊を行っていない妊娠可能な女性、妊娠検査結果が陰性でない妊娠可能な女性、適切な代替治療がない場合を除く妊婦は、いずれも新たに **Contraindications** に設定された。また、**Special warnings and precautions for use** の項に、妊娠可能な女性及び男性患者は流産と先天性異常のリスク増加について理解し、避妊及び妊娠計画に関して助言を受ける旨、妊娠可能な女性は投与前、投与中及び投与中止後 6 週間は 2 つの避妊法を使用すべきである旨等が追記された。さらに、**Pregnancy and Lactation** の項に、妊娠検査を実施する旨、市販後に他の免疫抑制剤と併用した患者の児に多発奇形を含む先天性異常(耳、先天性心疾患、顔面、眼、手指、気管食道、神経系、腎臓、小眼球症、脈絡叢嚢胞、透明中隔不全、嗅神経不全)及び流産が報告されている旨が追記された。

III. 製造販売業者より提出された資料等の概略

製造販売業者(中外製薬株式会社)において、平成 27 年(2015 年)10 月に **CCDS (Company Core Data Sheet)** が改訂され、本薬曝露中の妊娠に関する安全性報告書(**Drug Safety Report**)が提出された。その主な内容は以下のとおりである。

国内外で集積した先天性異常について検討された結果、耳(外耳道閉鎖、小耳症等)に加え、眼(眼欠損症、小眼球症等)、顔面(両眼隔離症、小顎症等)、手指(合指、多指、短指等)、心臓(心房中隔欠損症、心室中隔欠損症等)、食道(食道閉鎖等)、神経系(二分脊椎等)の催奇形性が確認された。

欧州において、1998 年 1 月から 2011 年 6 月までに **European Teratology Information Services** に集積した本薬に曝露した妊婦 57 例(臓器移植 22 例、全身性エリテマトーデス 23 例、その他の自己免疫疾患 12 例)のうち、約 75%は妊娠前の最後の月経から 8 週間以内に投与が中止された。16 例は流産し、12 例は選択的中絶(うち 2 例は致死的な催奇形性のため妊娠

後期の選択的中絶)が行われ、29例の児が生産、8例(うち2例は選択的中絶)に催奇形性が認められた。催奇形性の発生リスクは26%、流産の発生リスクは45%と推定されている(Am J Med Genet A, 2012, 158A: 588-596)。

米国において、移植妊娠登録機関(National Transplantation Pregnancy Registry)に集積した本薬に曝露した妊婦97例(うち1例は双生児)のうち、48例(49%)が流産し、48例の児が生産、11例(23%)に催奇形性が認められた(Clin Transpl 2009, 103-122)。

IV. 機構における調査の概略

1. 妊娠する可能性のある婦人への投与について

機構は、本薬でのヒトにおける催奇形性の報告及び海外添付文書の改訂の状況を踏まえ、以下のとおり考える。

本薬曝露中の妊娠を避けるため、本薬投与前から投与中止後6週間は、信頼できる確実な避妊法の実施を徹底するとともに、定期的に妊娠検査を実施する旨の更なる注意喚起を行う必要があると考える。一方、本薬はループス腎炎に対しても保険適用が認められているが、ループス腎炎は20~40歳代の女性に好発するという疾患特性を有することを考慮すると、避妊及び妊娠検査の実施を徹底し、妊婦への曝露を回避することにより、「妊娠する可能性のある婦人」に対しても本薬による治療の機会を提供できるものと考え。

以上の点を踏まえ、添付文書では「原則禁忌」の項から「妊娠する可能性のある婦人」を削除し、「重要な基本的注意」の項に現行記載されている避妊及び妊娠検査に関する注意を「警告」の項に追記すること、加えて、妊娠していないことを定期的に確認する旨を新たに注意喚起することにより、本薬の妊婦への曝露回避の徹底を図ることが適切と判断した。

なお、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人については、引き続き「禁忌」として注意喚起を徹底していく必要があると考える。

2. 投与中の定期的な妊娠検査実施について

妊娠検査について、現行の添付文書では、「重要な基本的注意」の項に、「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」する旨が記載されている。

機構は、本薬の妊婦への曝露の回避を徹底する観点から、妊娠していないことを確認するために、定期的に妊娠検査を実施することが望ましい旨、妊娠が疑われる場合には、直ちに担当医に連絡する旨を「重要な基本的注意」の項に明記することが適切であると考え。

3. 催奇形性について

現行の添付文書では、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に、「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」旨が記載されている。

機構は、製造販売業者より提出された資料から、耳以外にも、眼、顔面、手指、心臓、食道、神経系等の催奇形性が確認されていることから、「耳（外耳道閉鎖、小耳症等）、眼（眼欠損症、小眼球症等）、顔面（両眼隔離症、小顎症等）、手指（合指、多指、短指等）、心臓（心房中隔欠損症、心室中隔欠損症等）、食道（食道閉鎖等）、神経系（二分脊椎等）等の催奇形性が報告されている」旨を追記することが適切と判断した。また機構は、集積した症例の中には、他の免疫抑制剤を併用していない例も報告されていることから、現行記載のある「他の免疫抑制剤と併用して」という記載は削除することが適切と考える。

4. 流産について

現行の添付文書では、流産に関する注意喚起は記載されていない。

しかしながら、国内でも流産及び胎児死亡が1例ずつ報告されている。また、製造販売業者より提出された公表文献（Am J Med Genet A, 2012, 158A: 588-596、Clin Transpl 2009, 103-122）にて報告されている流産の頻度（45～49%）は、一般的な流産の頻度（8～15%、医学大辞典、医学書院、第2版、2009）を大きく上まわっている。

機構は、これらの流産の発生状況及び海外添付文書を踏まえ、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に「本剤を服用した妊婦における流産は45～49%との報告がある」旨を追記することが適切と判断した。

専門協議において、添付文書では「原則禁忌」の項から「妊娠する可能性のある婦人」を削除し、「警告」の項に避妊の徹底及び投与前の妊娠検査の実施に加えて、投与中も定期的に妊娠していないことを確認する旨を新たに注意喚起することを含め、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

一方、専門委員より、本薬投与開始時のみならず、投与中も定期的に妊娠していないことを確認する必要があるものの、その方法として、妊娠検査のみを重要視することには疑問がある、また妊娠検査を実施することは確実な避妊が徹底されていないことを示唆するものではないか、との意見が出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえて検討した結果、以下のとおり考える。

妊婦への本薬曝露を回避するためには、避妊を徹底することが第一義である。その上で、本薬投与中も妊娠していないことを確認する必要があると考える。妊娠検査は妊娠していないことを確認する有用な方法のひとつであるが、その方法は必ずしも妊娠検査のみに限定するものではないと考える。

また、現行の添付文書では、避妊及び妊娠検査に関する注意は、「重要な基本的注意」の項の「患者又はそれに代わりうる適切な者」に説明し理解させるべき事項のひとつとして、感染症状、骨髄抑制症状等の副作用及び皮膚癌に関する注意事項とともに記載されている。しかしながら、本薬の妊婦への曝露の回避を徹底する観点から、「重要な基本的注意」の項において、妊娠検査及び避妊に関する注意は別項目とし、妊娠する可能性のある婦人への使

用に際して、「患者」に説明し理解させるべき事項として、明確に記載することが適切であると考ええる。

以上を踏まえ、「重要な基本的注意」の項に現行記載のある「催奇形性が報告されていること」、「投与開始前に妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること」、「投与前、投与中及び投与終了後 6 週間は避妊すること」に加え、「本剤投与中は、追加の妊娠検査を行うなど、妊娠していないことを定期的を確認し、妊娠が疑われる場合には、直ちに担当医に連絡する」旨を、妊娠する可能性がある婦人への投与に際して、患者に説明し理解させるべき事項として追記することが適切であると考ええる。

V. 総合評価

機構は、本薬の妊娠及び避妊に関する記載について、別紙 3 の通り添付文書の改訂を行うことが適切と判断した。

以上

ミコフェノール酸 モフェチル

先天関連症例 国内当局報告症例ラインリスト (3 例)

No.	報告年度	発現年度	年齢	性別	副作用 (PT)	転帰	使用理由
1	2013	2005	1 日 (児)	女性 (児)	外耳道閉鎖 小耳症 先天性外耳異常 先天性女性性器奇形 先天性内耳異常 低位耳介	後遺症あり 後遺症あり 不明 不明 不明 不明	(母親の) 移植拒絶反応の予防
2	2014	2014	22 歳 (母親)	女性 (母親)	自然流産	回復	移植拒絶反応の予防
3	2015	2015	1 日 (児)	未記載 (児)	胎児死亡	死亡	(母親の) 腎移植

妊娠及び催奇形性に係る欧米添付文書記載状況

米国添付文書 (2015 年 7 月改訂版)	欧州添付文書 (2016 年 1 月改訂版)
	<p>4.3 Contraindications</p> <ul style="list-style-type: none"> • CellCept should not be given to women of childbearing potential who are not using highly effective contraception (see section 4.6). • CellCept treatment should not be initiated in women of child bearing potential without providing a pregnancy test result to rule out unintended use in pregnancy (see section 4.6). • CellCept should not be used in pregnancy unless there is no suitable alternative treatment to prevent transplant rejection (see section 4.6). • CellCept should not be given to women who are breastfeeding (see section 4.6).
<p>WARNING: EMBRYOFETAL TOXICITY, MALIGNANCIES AND SERIOUS INFECTIONS</p> <p>Use during pregnancy is associated with increased risks of first trimester pregnancy loss and congenital malformations. Females of reproductive potential (FRP) must be counseled regarding pregnancy prevention and planning (see WARNINGS and PRECAUTIONS).</p>	<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Teratogenic effects</u></p> <p>Mycophenolate is a powerful human teratogen. Spontaneous abortion (rate of 45-49%) and congenital malformations (estimated rate of 23-27%) have been reported following MMF exposure during pregnancy. Therefore CellCept is contraindicated in pregnancy unless there are no suitable alternative treatments to prevent transplant rejection. Female and male patients of reproductive potential should be made aware of the risks and follow the recommendations provided in section 4.6. (e.g. contraceptive methods, pregnancy testing) prior to, during, and after therapy with CellCept. Physicians should ensure that women and men</p>

米国添付文書 (2015 年 7 月改訂版)	欧州添付文書 (2016 年 1 月改訂版)
<p>WARNINGS</p> <p>(see boxed WARNING)</p> <p>Embryofetal Toxicity</p> <p>Mycophenolate mofetil (MMF) can cause fetal harm when administered to a pregnant female. Use of MMF during pregnancy is associated with an increased risk of first trimester pregnancy loss and an increased risk of congenital malformations, especially external ear and other facial abnormalities including cleft lip and palate, and anomalies of the distal limbs, heart, esophagus, kidney and nervous system (see PRECAUTIONS: Pregnancy).</p> <p>Pregnancy Exposure Prevention and Planning</p> <p>Females of reproductive potential must be made aware of the increased risk of first trimester pregnancy loss and congenital malformations and must be counseled regarding pregnancy prevention and planning. For recommended pregnancy testing and contraception methods (see PRECAUTIONS: Pregnancy Exposure Prevention and Planning).</p>	<p>taking mycophenolate understand the risk of harm to the baby, the need for effective contraception, and the need to immediately consult their physician if there is a possibility of pregnancy.</p> <p><u>Contraception (see section 4.6)</u></p> <p>Because of the genotoxic and teratogenic potential of CellCept, women with childbearing potential should use two reliable forms of contraception simultaneously before starting CellCept therapy, during therapy, and for six weeks after stopping the therapy; unless abstinence is the chosen method of contraception (see section 4.5).</p> <p>Sexually active men are recommended to use condoms during treatment and for at least 90 days after cessation of treatment. Condom use applies for both reproductively competent and vasectomized men, because the risks associated with the transfer of seminal fluid also apply to men who have had a vasectomy. In addition, female partners of male patients treated with CellCept are recommended to use highly effective contraception during treatment and for a total of 90 days after the last dose of CellCept.</p> <p><u>Educational materials</u></p> <p>In order to assist patients in avoiding foetal exposure to mycophenolate</p>

米国添付文書 (2015 年 7 月改訂版)	欧州添付文書 (2016 年 1 月改訂版)
	<p>and to provide additional important safety information, the Marketing Authorisation holder will provide educational materials to healthcare professionals. The educational materials will reinforce the warnings about the teratogenicity of mycophenolate, provide advice on contraception before therapy is started and guidance on the need for pregnancy testing. Full patient information about the teratogenic risk and the pregnancy prevention measures should be given by the physician to women of childbearing potential and, as appropriate, to male patients.</p>
<p>PRECAUTIONS</p> <p>Pregnancy Exposure Prevention and Planning</p> <p>Females of reproductive potential must be made aware of the increased risk of first trimester pregnancy loss and congenital malformations and must be counseled regarding pregnancy prevention and planning.</p> <p>Females of reproductive potential include girls who have entered puberty and all women who have a uterus and have not passed through menopause. Menopause is the permanent end of menstruation and fertility. Menopause should be clinically confirmed by a patient's healthcare practitioner. Some commonly used diagnostic criteria include 1) 12 months of spontaneous amenorrhea (not amenorrhea induced by a medical condition or medical therapy) or 2) postsurgical from a bilateral oophorectomy.</p>	<p>4.6 Pregnancy and lactation</p> <p><u>Contraception in males and females</u></p> <p>CellCept is contraindicated in women of childbearing potential who are not using highly effective contraception.</p> <p>Because of the genotoxic and teratogenic potential of CellCept, women with childbearing potential should use two reliable forms of contraception simultaneously before starting CellCept therapy, during therapy, and for six weeks after stopping the therapy; unless abstinence is the chosen method of contraception (see section 4.5).</p> <p>Sexually active men are recommended to use condoms during treatment and for at least 90 days after cessation of treatment. Condom use applies</p>

米国添付文書（2015年7月改訂版）	欧州添付文書（2016年1月改訂版）
<p>Pregnancy Testing</p> <p>To prevent unplanned exposure during pregnancy, females of reproductive potential should have a serum or urine pregnancy test with a sensitivity of at least 25 mIU/mL immediately before starting CellCept. Another pregnancy test with the same sensitivity should be done 8 to 10 days later. Repeat pregnancy tests should be performed during routine follow-up visits. Results of all pregnancy tests should be discussed with the patient.</p> <p>In the event of a positive pregnancy test, females should be counseled with regard to whether the maternal benefits of mycophenolate treatment may outweigh the risks to the fetus in certain situations.</p> <p>Contraception</p> <p>Females of reproductive potential taking CellCept must receive contraceptive counseling and use acceptable contraception (see Table 8 for acceptable contraception methods). Patients must use acceptable birth control during entire CellCept therapy, and for 6 weeks after stopping CellCept, unless the patient chooses abstinence (she chooses to avoid heterosexual intercourse completely).</p> <p>Patients should be aware that CellCept reduces blood levels of the hormones in the oral contraceptive pill and could theoretically reduce its effectiveness</p>	<p>for both reproductively competent and vasectomized men, because the risks associated with the transfer of seminal fluid also apply to men who have had a vasectomy. In addition, female partners of male patients treated with CellCept are recommended to use highly effective contraception during treatment and for a total of 90 days after the last dose of CellCept.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>CellCept is contraindicated during pregnancy unless there is no suitable alternative treatment to prevent transplant rejection. Treatment should not be initiated without providing a negative pregnancy test result to rule out unintended use in pregnancy.</p> <p>Female and male patients of reproductive potential must be made aware of the increased risk of pregnancy loss and congenital malformations at the beginning of the treatment and must be counseled regarding pregnancy prevention and planning.</p> <p>Before starting CellCept treatment, women of child bearing potential should have a pregnancy test in order to exclude unintended exposure of the embryo to mycophenolate. Two serum or urine pregnancy tests with a sensitivity of at least 25 mIU/mL are recommended; the second test should be performed 8 – 10 days after the first one and immediately before starting</p>

米国添付文書（2015年7月改訂版）

(see PRECAUTIONS: Information for Patients and PRECAUTIONS: Drug Interactions: Oral Contraceptives).

Table 8 Acceptable Contraception Methods for Females of Reproductive Potential

Pick from the following birth control options:

Option 1 Methods to Use Alone	<ul style="list-style-type: none"> • Intrauterine devices (IUDs) • Tubal sterilization • Patient's partner had a vasectomy
----------------------------------	---

OR

Option 2	Hormone Methods choose 1		Barrier Methods choose 1
Choose One Hormone Method AND One Barrier Method	Estrogen and Progesterone Oral Contraceptive Pill • Transdermal patch • Vaginal ring Progesterone-	AND	<ul style="list-style-type: none"> • Diaphragm with spermicide • Cervical cap with spermicide • Contraceptive sponge • Male condom • Female condom

欧州添付文書（2016年1月改訂版）

mycophenolate mofetil.
Pregnancy tests should be repeated as clinically required (e.g. after any gap in contraception is reported). Results of all pregnancy tests should be discussed with the patient. Patients should be instructed to consult their physician immediately should pregnancy occur.

Mycophenolate is a powerful human teratogen, with an increased risk of spontaneous abortions and congenital malformations in case of exposure during pregnancy;

- Spontaneous abortions have been reported in 45 to 49% of pregnant women exposed to mycophenolate mofetil, compared to a reported rate of between 12 and 33% in solid organ transplant patients treated with immunosuppressants other than mycophenolate mofetil.
 - Based on literature reports, malformations occurred in 23 to 27% of live births in women exposed to mycophenolate mofetil during pregnancy (compared to 2 to 3 % of live births in the overall population and approximately 4 to 5% of live births in solid organ transplant recipients treated with immunosuppressants other than mycophenolate mofetil).
- Congenital malformations, including reports of multiple malformations, have been observed post-marketing in children of patients exposed to CellCept in combination with other immunosuppressants during pregnancy. The following malformations were most frequently reported:

米国添付文書 (2015 年 7 月改訂版)				欧州添付文書 (2016 年 1 月改訂版)			
	only			<ul style="list-style-type: none"> · Abnormalities of the ear (e.g. abnormally formed or absent external/middle ear), external auditory canal atresia; · Congenital heart disease such as atrial and ventricular septal defects; · Facial malformations such as cleft lip, cleft palate, micrognathia and hypertelorism of the orbits; · Abnormalities of the eye (e.g. coloboma); · Malformations of the fingers (e.g. polydactyly, syndactyly); · Tracheo-Oesophageal malformations (e.g. oesophageal atresia); · Nervous system malformations such as spina bifida; · Renal abnormalities. <p>In addition there have been isolated reports of the following malformations:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Microphthalmia; · congenital choroid plexus cyst; · septum pellucidum agenesis; · olfactory nerve agenesis. <p>Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>Mycophenolate mofetil has been shown to be excreted in the milk of</p>			
	<ul style="list-style-type: none"> · Injection · Implant 						
OR							
Option 3	Barrier Methods choose 1		Barrier Methods choose 1				
Choose One Barrier Method from each column (must choose two methods)	<ul style="list-style-type: none"> · Diaphragm with spermicide · Cervical cap with spermicide · Contraceptive sponge 	AND	<ul style="list-style-type: none"> · Male condom · Female condom 				
<p>Pregnancy Planning</p> <p>For patients who are considering pregnancy, consider alternative immunosuppressants with less potential for embryofetal toxicity. Risks and benefits of CellCept should be discussed with the patient.</p> <p>Information for Patients</p> <p>See Medication Guide</p> <ul style="list-style-type: none"> · Inform females of reproductive potential that use of CellCept during 							

米国添付文書 (2015 年 7 月改訂版)	欧州添付文書 (2016 年 1 月改訂版)
<p>pregnancy is associated with an increased risk of first trimester pregnancy loss and an increased risk of congenital malformations, and advise them as to the appropriate steps to manage these risks, including that they must use acceptable contraception (see WARNINGS: Embryofetal Toxicity, PRECAUTIONS: Pregnancy Exposure Prevention and Planning).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discuss pregnancy testing, pregnancy prevention and planning with females of reproductive potential. In the event of a positive pregnancy test, females should be counseled with regard to whether the maternal benefits of mycophenolate treatment may outweigh the risks to the fetus in certain situations. • Females of reproductive potential must use acceptable birth control during entire CellCept therapy and for 6 weeks after stopping CellCept, unless the patient chooses to avoid heterosexual intercourse completely (abstinence) (see PRECAUTIONS: Pregnancy Exposure Prevention and Planning, Table 8). • For patients who are considering pregnancy, discuss appropriate alternative immunosuppressants with less potential for embryofetal toxicity. Risks and benefits of CellCept should be discussed with the patient. • Advise patients that they should not breastfeed during CellCept therapy. <p>Pregnancy Pregnancy Category D. See WARNINGS section.</p>	<p>lactating rats. It is not known whether this substance is excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions to mycophenolate mofetil in breast-fed infants, CellCept is contraindicated in nursing mothers (see section 4.3).</p>

米国添付文書（2015年7月改訂版）

欧州添付文書（2016年1月改訂版）

Use of MMF during pregnancy is associated with an increased risk of first trimester pregnancy loss and an increased risk of congenital malformations, especially external ear and other facial abnormalities including cleft lip and palate, and anomalies of the distal limbs, heart, esophagus, kidney, and nervous system. In animal studies, congenital malformations and pregnancy loss occurred when pregnant rats and rabbits received mycophenolic acid at dose multiples similar to and less than clinical doses. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

Risks and benefits of CellCept should be discussed with the patient. When appropriate, consider alternative immunosuppressants with less potential for embryofetal toxicity. In certain situations, the patient and her healthcare practitioner may decide that the maternal benefits outweigh the risks to the fetus. For those females using CellCept at any time during pregnancy and those becoming pregnant within 6 weeks of discontinuing therapy, the healthcare practitioner should report the pregnancy to the Mycophenolate Pregnancy Registry (1-800-617-8191). The healthcare practitioner should strongly encourage the patient to enroll in the pregnancy registry. The information provided to the registry will help the

米国添付文書（2015年7月改訂版）	欧州添付文書（2016年1月改訂版）
<p>healthcare community better understand the effects of mycophenolate in pregnancy.</p> <p>In the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR), there were data on 33 MMF-exposed pregnancies in 24 transplant patients; there were 15 spontaneous abortions (45%) and 18 live-born infants. Four of these 18 infants had structural malformations (22%). In postmarketing data (collected 1995-2007) on 77 females exposed to systemic MMF during pregnancy, 25 had spontaneous abortions and 14 had a malformed infant or fetus. Six of 14 malformed offspring had ear abnormalities. Because these postmarketing data are reported voluntarily, it is not always possible to reliably estimate the frequency of particular adverse outcomes. These malformations are similar to findings in animal reproductive toxicology studies. For comparison, the background rate for congenital anomalies in the United States is about 3%, and NTPR data show a rate of 4-5% among babies born to organ transplant patients using other immunosuppressive drugs.</p> <p>Nursing Mothers</p> <p>Studies in rats treated with mycophenolate mofetil have shown mycophenolic acid to be excreted in milk. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in</p>	

米国添付文書 (2015 年 7 月改訂版)	欧州添付文書 (2016 年 1 月改訂版)
<p>nursing infants from mycophenolate mofetil, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.</p>	
<p>ADVERSE REACTIONS Postmarketing Experience Congenital Disorders: Embryofetal Toxicity: Congenital malformations, including ear, facial, cardiac and nervous system malformations and an increased incidence of first trimester pregnancy loss have been reported following exposure to mycophenolate mofetil during pregnancy (see PRECAUTIONS: Pregnancy).</p>	<p>4.8 Undesirable effects Pregnancy, puerperium and perinatal conditions Cases of spontaneous abortions have been reported in patients exposed to mycophenolate mofetil, mainly in the first trimester, see section 4.6.</p>
<p>Pregnancy In animal reproductive toxicology studies, there were increased rates of fetal resorptions and malformations in the absence of maternal toxicity. Female rats and rabbits received mycophenolate mofetil (MMF) doses equivalent to 0.02 to 0.9 times the recommended human dose for renal and cardiac transplant patients, based on body surface area conversions. In rat offspring, malformations included anophthalmia, agnathia, and hydrocephaly. In rabbit offspring, malformations included ectopia cordis, ectopic kidneys, diaphragmatic hernia, and umbilical hernia.</p>	<p>5.3 Preclinical safety data Two genotoxicity assays (in vitro mouse lymphoma assay and in vivo mouse bone marrow micronucleus test) showed a potential of mycophenolate mofetil to cause chromosomal aberrations. These effects can be related to the pharmacodynamic mode of action, i.e. inhibition of nucleotide synthesis in sensitive cells. Other in vitro tests for detection of gene mutation did not demonstrate genotoxic activity. Mycophenolate mofetil had no effect on fertility of male rats at oral doses up to 20 mg/kg/day. The systemic exposure at this dose represents 2 – 3 times the clinical exposure at the recommended clinical dose of 2 g/day in</p>

米国添付文書 (2015 年 7 月改訂版)	欧州添付文書 (2016 年 1 月改訂版)
	<p>renal transplant patients and 1.3 – 2 times the clinical exposure at the recommended clinical dose of 3 g/day in cardiac transplant patients. In a female fertility and reproduction study conducted in rats, oral doses of 4.5 mg/kg/day caused malformations (including anophthalmia, agnathia, and hydrocephaly) in the first generation offspring in the absence of maternal toxicity. The systemic exposure at this dose was approximately 0.5 times the clinical exposure at the recommended clinical dose of 2 g/day for renal transplant patients and approximately 0.3 times the clinical exposure at the recommended clinical dose of 3 g/day for cardiac transplant patients. No effects on fertility or reproductive parameters were evident in the dams or in the subsequent generation.</p> <p>In teratology studies in rats and rabbits, foetal resorptions and malformations occurred in rats at 6 mg/kg/day (including anophthalmia, agnathia, and hydrocephaly) and in rabbits at 90 mg/kg/day (including cardiovascular and renal anomalies, such as ectopia cordis and ectopic kidneys, and diaphragmatic and umbilical hernia), in the absence of maternal toxicity. The systemic exposure at these levels is approximately equivalent to or less than 0.5 times the clinical exposure at the recommended clinical dose of 2 g/day for renal transplant patients and approximately 0.3 times the clinical exposure at the recommended clinical dose of 3 g/day for cardiac transplant patients (see section 4.6).</p>

【改訂案】 ミコフェノール酸 モフェチル

下線部追記、取消線部削除

現行	改訂案
<p>【警告】</p> <p>臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植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。</p> <p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】</p> <p>妊娠する可能性のある婦人（「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p>	<p>【警告】</p> <p><u>1. 本剤はヒトにおいて催奇形性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際は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、本剤投与前から投与中止後6週間は、信頼できる確実な避妊法の実施を徹底させるとともに、妊娠検査を行うなど、妊娠していないことを定期的に確認すること。（「重要な基本的注意」の項参照）</u></p> <p>2. 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植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。</p> <p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p>

現行	改訂案
<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(4) 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。</p> <p>1) 本剤は、催奇形性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。</p> <p>2) ~3) 略</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(4) <u>本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある婦人への使用に際しては、患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。</u>（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>1) 本剤は催奇形性が報告されている<u>こと。</u></p> <p>2) 本剤の投与開始前に<u>妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。</u></p> <p>3) <u>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。</u></p> <p>4) 本剤投与中は、追加の妊娠検査を行うなど、<u>妊娠していないことを定期的を確認すること。</u>妊娠が疑われる場合には、<u>直ちに担当医に連絡すること。</u></p> <p>(5) 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。</p> <p>(4)の 2) ~3) を繰り上げ</p>

現行	改訂案
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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、<u>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。</u>また、ラットで、脳露出、腹壁破裂（6mg/kg/日）等が、ウサギで、動脈管開存、胸部及び腹壁破裂（90mg/kg/日）等が報告されている。]</p> <p>(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、<u>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。</u>（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(3) 略</p> <p>【主要文献】 1)～44) 略</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。[妊娠中に本剤を服用した患者において、<u>耳（外耳道閉鎖、小耳症等）、眼（眼欠損症、小眼球症等）、顔面（両眼隔離症、小顎症等）、手指（合指、多指、短指等）、心臓（心房中隔欠損症、心室中隔欠損症等）、食道（食道閉鎖等）、神経系（二分脊椎等）等の催奇形性が報告されている。</u>本剤を服用した妊婦における流産は45～49%との報告がある^{45),46)}。また、ラットで、脳露出、腹壁破裂（6mg/kg/日）等が、ウサギで、動脈管開存、胸部及び腹壁破裂（90mg/kg/日）等が報告されている。]</p> <p>(2) 現行の(3)</p> <p>【主要文献】 1)～44) 略 45) Hoeltzenbein M, et al. : Am J Med Genet PartA 158A:588 (2012) 46) Coscia LA, et al. :Clin Transpl:103 (2009)</p>



規制区分：劇薬 処方箋医薬品 ^{注1)}
貯法：カプセル—室温保存、 吸湿注意 懸濁用散—室温保存
使用期限：包装に表示の使用期 限内に使用すること

免疫抑制剤

セルセプト®カプセル250
セルセプト®懸濁用散31.8%
CELLCEPT®
ミコフェノール酸 モフェチル製剤

	カプセル	懸濁用散
承認番号	21100AMY00240	22700AMX00733
薬価収載	1999年11月	2015年12月
販売開始	1999年11月	2015年12月
効能追加	2005年 2月	
再審査結果	2015年 9月	



【警告】

臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植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。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

妊娠する可能性のある婦人(「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

販売名		セルセプト カプセル250			
成分 (1カプセル中)	有効成分・含有量	ミコフェノール酸 モフェチル 250mg			
	添加物	内容物：アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ゼラチン、酸化チタン、食用青色2号、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム			
色		剤形	外形	長径	平均重量
キャップ	ボディ				
淡青色	淡赤褐色	硬カプセル(1号)		約19.6mm	約379mg

販売名		セルセプト 懸濁用散31.8%			
成分 (1ボトル、110g中)	有効成分・含有量	ミコフェノール酸 モフェチル 34.98g			
	添加物	軽質無水ケイ酸、キサンタンガム、大豆レシチン、D-ソルビトール、アスパルテム(L-フェニルアラニン化合物)、無水クエン酸、クエン酸ナトリウム水和物、パラオキシ安息香酸メチル、マルトデキストリン、精製白糖、アラビアゴム、香料、第三リン酸カルシウム			
性状		本品は白色の粉末である。 本品に精製水を加えて懸濁するとき、白色の懸濁液である。			
1ボトル(110g)に精製水94mLを加えて調製した懸濁液は次のとおり					
懸濁液の濃度		ミコフェノール酸 モフェチル 200mg/mL			
懸濁液の液量		175mL			

【効能・効果】

- 腎移植後の難治性拒絶反応の治療
(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)
- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植

【用法・用量】

- 1.腎移植の場合
 - 腎移植後の難治性拒絶反応の治療
通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回1,500mg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。
 - 腎移植における拒絶反応の抑制
成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回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300～600mg/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。
- 2.心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制の場合
通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回500～1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1.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。
 - 2.懸濁用散の使用については、本剤の曝露を最小限とするため、慎重に本剤の懸濁液調製を行うとともに、カプセルでの投与が困難な患者のみに使用すること。(「適用上の注意」の項参照)
- <参考：懸濁液の投与量(mL)>

ミコフェノール酸 モフェチルの 1回投与量	懸濁液200mg/mLの 液量
200mg	1mL
500mg	2.5mL
1,000mg	5mL
2,000mg	10mL

【使用上の注意】

- 1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
カプセル・懸濁用散
 - (1)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。]
 - (2)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。]
 - (3)腎移植後臓器機能再開遅延患者[血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。]

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

懸濁用散

- (4)フェニルケトン尿症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。調製後の懸濁液は1 mL中1 mgのアスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)を含有する。〕
- (5)遺伝性フルクトース不耐症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。調製後の懸濁液は1 mL中399 mgのD-ソルビトールを含有する。〕

2.重要な基本的注意

- (1)腎移植後の難治性拒絶反応の治療の場合、急性拒絶反応と確定診断された患者で、既存の治療薬(高用量ステロイド、ムロモナブ-CD3等)が無効又は副作用等のため投与できない患者に投与すること。
- (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)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。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。
- (4)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、催奇形性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髄抑制症状、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。
- (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、頻り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(IMPDP)阻害剤であるため、ヒポキサンチン-グアニン-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)重度の腎障害のある心移植、肝移植、肺移植患者での使用経験はない。

3.相互作用

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 等)	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アザチオプリン ミゾリピン	骨髄機能抑制が起こるおそれがある。	両剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている。
シクロスポリン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用により、本剤の腸肝循環が阻害され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。
腸肝循環に影響を与える薬剤 コレステラミン コレステミド	本剤の作用が減弱するおそれがある。	コレステラミンとの併用により、本剤のAUCが40%低下したとの報告がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用により、本剤の吸収が減少したとの報告がある。
ランソプラゾール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用により、本剤の吸収が減少したとの報告がある。併用薬によるpHの上昇により、本剤の溶解性が低下すると考えられる。
セベラマー	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用により、本剤のCmaxが30%、AUCが25%低下したとの報告がある。
シプロフロキサシン アモキシシリン・クラブラン酸(合剤)	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用により、本剤のトラフ値が54%低下したとの報告がある。本剤の腸肝循環が阻害され本剤のトラフ値が低下すると考えられる。
リファンピシン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	リファンピシンが肝代謝酵素を誘導することにより本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。
アシクロビル バラシクロビル ガンシクロビル バルガンシクロビル	本剤の代謝物及びアシクロビル、ガンシクロビルの血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。	腎尿細管での分泌が競合する。
不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。

4.副作用

本剤に関する適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。

腎移植：承認時までの試験281例において、副作用は、220例(78.3%)に認められた。主な副作用は、免疫グロブリン減少98件(34.9%)、高尿酸血症59件(21.0%)、白血球減少52件(18.5%)等であった。(効能・効果追加時：2000年12月)

製造販売後の調査867例において、副作用は、488例(56.3%)に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス感染117件(13.5%)、下痢117件(13.5%)、白血球減少70件(8.1%)等であった。(再審査終了時)

厚生労働科学研究として実施された臨床試験において、25例中16例(64.0%)で30件の副作用が認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症9件、サイトメガロウイルス感染4件、下痢3件等であった。(小児における用法・用量追加時¹⁾)

心移植、肝移植、肺移植、脾移植：国内における臨床試験成績は得られていない。(効能・効果追加時：2005年2月)

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、腎移植の効能・効果追加時までの国内臨床試験及び製造販売後における使用成績調査、特別調査の結果を合わせて算出した。

(1)重大な副作用

- 1) **感染症(頻度不明)**：免疫抑制療法は、二次的感染症に対し感受性を高め、日和見感染を起こす可能性がある。サイトメガロウイルス感染症、非定型抗酸菌感染症、アスペルギルス感染症、カンジダ感染症、ムコール感染症、ニューモシステイス感染症、パルボウイルス感染症、ノカルジア感染症、黄色ブドウ球菌感染症、リステリア感染症、結核等があらわれることがある。また、肺炎、敗血症、感染性心内膜炎、帯状疱疹、単純疱疹、上気道感染、気管支炎、感冒、髄膜炎、創感染、腹膜炎、食道炎、腸炎、胆管炎、膿瘍があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬、抗

生物質、抗ウイルス剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- 2) **進行性多巣性白質脳症(PML)** (頻度不明): 進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **BKウイルス腎症** (頻度不明): BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **汎血球減少(0.5%)、好中球減少(0.3%)、無顆粒球症** (頻度不明)、**白血球減少(12.5%)、血小板減少(1.6%)、貧血(7.1%)、赤芽球瘻** (頻度不明): このような症状があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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。
- 5) **悪性リンパ腫(0.1%)、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)** (以上0.5%): 他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることもある。
- 6) **消化管潰瘍(1.4%)、消化管出血(0.2%)、消化管穿孔(0.1%)、イレウス(0.4%)**: このような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **重度の下痢** (頻度不明): 重度の下痢があらわれることがあり、脱水症状に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、患者の状態により止瀉薬の投与、補液等の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて減量又は休薬を考慮すること。
- 8) **アシドーシス、低酸素症** (以上頻度不明)、**糖尿病(0.4%)、脱水症(0.2%)**: このような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9) **血栓症(0.3%)**: 脳梗塞、網膜静脈血栓症、動脈血栓症があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) **重度の腎障害** (頻度不明): 腎不全、腎尿管細管壊死、水腎症、腎機能障害があらわれることがあるので、頻りに臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白等)を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11) **心不全(0.3%)、狭心症(0.1%)、心停止** (頻度不明)、**不整脈(期外収縮、心房細動、心房粗動、上室性・心室性頻脈等)** (0.2%)、**肺高血圧症、心嚢液貯留** (以上頻度不明): このような症状があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 12) **肝機能障害(2.0%)、黄疸(0.1%)**: AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン、LDHの上昇、黄疸があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 13) **肺水腫(0.1%)、無呼吸、気胸** (以上頻度不明): このような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 14) **痙攣(0.2%)、錯乱、幻覚、精神病** (以上頻度不明): このような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 15) **アレルギー反応** (頻度不明)、**難聴(0.1%)**: このような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明 ^{注2)}	1%以上	1%未満
血液	低色素性貧血、赤血球増加症、斑状出血、プロトロンビン時間延長、トロンボプラスチン時間延長、点状出血	ヘマトクリット値減少、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、好中球数増加、白血球数増加	網赤血球増加・減少
消化器	腸絨毛萎縮 ^{注3)} 、歯肉炎、歯肉肥厚、鼓腸、口渇、口内乾燥、直腸障害	下痢(13.4%)、腹痛、嘔吐、嘔気、食欲不振、アミラーゼ上昇、腹部膨満、腸炎、胃炎	口内炎、便秘、メレナ、肺炎、消化不良、嚥下障害
精神神経系	筋緊張亢進、異常感覚、傾眠、発声障害、激越、情動障害、ニューロパシー、思考異常、失神		しびれ(四肢・舌等)、めまい、頭痛、うつ、不眠、不安、譫妄、感覚減退、振戦
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、Al-P、ビリルビンの上昇	LAPの上昇
腎臓	頻尿、遺尿、尿失禁、尿閉	尿路感染	出血性膀胱炎、BUN上昇、アルブミン尿、血尿、排尿障害、クレアチニン上昇
代謝異常	循環血液量増加・減少、高カルシウム血症、低血糖、高リン酸血症、アルカローシス	高尿酸血症(6.8%)、Mg上昇、トリグリセライド上昇、高脂血症、コレステロール上昇、コリンエステラーゼ低下	AG比異常、血清総蛋白減少、血清アルブミン低下、血糖値上昇、低カルシウム血症、痛風、低マグネシウム血症、K上昇・低下、P、Cl、Naの低下
皮膚	真菌性皮膚炎、皮膚肥厚、痒疹、発汗、皮膚潰瘍、男性型多毛症		脱毛、蜂巣炎、発疹、瘡瘻、小水疱性皮膚疹
呼吸器	呼吸困難、喘息、胸水、鼻出血、咯血、しゃっくり、喀痰増加、過換気、無気肺	鼻炎	咽頭炎、副鼻腔炎、咳増加
筋・骨格	下腿痙直、骨粗鬆症		筋力低下、関節痛、筋痛
循環器	起立性低血圧、低血圧、血管拡張、徐脈、静脈圧増加、血管痙攣		頻脈、高血圧
眼	結膜炎、視覚障害、弱視、眼出血		白内障
耳	耳痛、耳鳴		
内分泌	副甲状腺障害、クッシング症候群、甲状腺機能低下		

	頻度不明 ^{注2)}	1%以上	1%未満
その他	疼痛、顔面浮腫、 嚢腫（リンパ嚢腫、 陰嚢水腫を含む）、 インフルエンザ様 症状、出血、骨盤 痛、ヘルニア、体 重増加、インポテ ンス、腹水、頸部 痛、蒼白	免疫グロブリン 減少(8.5%)、 発熱、CRP 上昇、サイ トメガロウ イルス抗体 増加 ^{注4)}	倦怠感、胸 痛、免疫グ ロブリン増 加、無力症、 浮腫、体重 減少、悪寒

注2) 海外の臨床試験又は自発報告にて報告された副作用

注3) 遷延する下痢、また、重症の場合には、体重減少があらわれることがある。

注4) 腎移植の効能・効果追加時までの発現頻度は16.4%であった。

5.高齢者への投与

感染症、消化管出血等の副作用発現の危険性が増加するおそれがあるので、観察を十分にいき、必要に応じて用量等の調節を行うこと。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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。また、ラットで、脳露出、腹壁破裂(6 mg/kg/日)等が、ウサギで、動脈管開存、胸部及び腹壁破裂(90 mg/kg/日)等が報告されている。]

(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。〔重要な基本的注意〕の項参照)

(3)授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行(6 mg/kg単回投与)が報告されている。]

7.小児等への投与

腎移植における拒絶反応の抑制：低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。[国外で行われた生後3カ月から18歳以下の小児患者100例を対象とした臨床試験において発現した副作用の種類及び発現率は、成人に投与した場合と類似していたが、下痢、白血球減少、敗血症、感染、貧血は小児での発現率が10%以上であり、小児(特に6歳未満)の方が成人に比べて高かった。]

腎移植後の難治性拒絶反応の治療及び心移植、肝移植、肺移植、脾移植における拒絶反応の抑制：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8.過量投与

本剤は通常血液透析では除去されないが、コlestチラミン(胆汁酸結合剤)投与により排泄を促進することによって除去できる。

9.適用上の注意

カプセル

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

懸濁用散

(1)調製時

1)本剤は催奇形性を有するため、調製時には手袋等を着用し、安全キャビネット内で実施することが望ましい。皮膚及び粘膜に本剤が付着した場合には石けんと水で十分に洗い流し、眼に付着した場合は水で洗浄すること。

2)他剤と混ぜないこと。

3)調製は次の手順で行うこと。

①施栓したままボトルを数回たたいて懸濁用散をほぐす。

②メスシリンダーで94mLの精製水を量り取る。

③量り取った精製水の半量程度をボトルに添加し、施栓して約1分間激しく転倒混和する。

④残りの精製水を添加し、施栓して約1分間激しく転倒混和する。

⑤チャイルドレジスタントキャップを外し、ボトルアダプターをボトルの口に差し込む。チャイルドレジスタントキャップをしっかり締めて施栓することにより、ボトルアダプターがボトルの適切な位置に固定され、キャップのチャイルドレジスタント状態が確保される。

⑥調製後の懸濁液の濃度は、ミコフェノール酸 モフェチルとして200mg/mLとなる(懸濁後の液量は175 mL、採取可能な懸濁液の液量は160～165 mLである)。

(2)**薬剤交付時**：調製後の懸濁液は、患者向けの説明書及び経口投与用ディスペンサーとともにボトルごと交付すること。また、服用方法、保管方法を患者に十分説明すること。

(3)**服用方法**：激しく転倒混和後に使用すること。他剤と混ぜないこと。

(4)**保管方法**：調製後の懸濁液は、凍結を避けて室温で保存し、調製後60日以内に使用すること。処方された服用期限後の残液は、廃棄すること。

10.その他の注意

(1)脾臓摘出/血漿交換ラットの試験(40 mg/kg/日を7日間、その後20 mg/kg/日に減量して更に7日間連続経口投与)で投与中は血中自然抗体価の回復を抑制したが、投与中止後にはリバウンドを呈したとの報告がある²⁾。

(2)サルで、下痢、貧血、白血球減少(45 mg/kg/日以上)が報告されている。

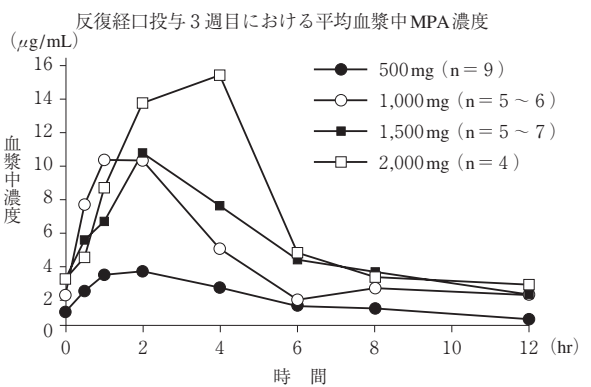
(3)細菌を用いる復帰突然変異試験、酵母を用いる遺伝子変換試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマTK試験及びげっ歯類を用いる小核試験が実施され、細胞毒性を生ずる用量で、マウスリンフォーマTK試験で小コロニーの誘発及びげっ歯類を用いる小核試験で陽性の結果が得られ、染色体異常誘発性が認められた。

【薬物動態】

<日本人における成績>

1.血中濃度^{3,4)}

腎移植患者にミコフェノール酸 モフェチルとして1回500～2,000 mg^{*}を1日2回反復経口投与したとき、投与開始3週目における活性代謝物ミコフェノール酸(MPA)の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCに用量比例性が認められた。



反復経口投与3週目におけるMPAの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)
500 (n=9)	18.4 ± 3.16	4.74 ± 2.36	0.56 ± 0.23
1,000 (n=5)	48.8 ± 16.4	12.6 ± 5.22	1.95 ± 0.99
1,500 (n=5)	57.8 ± 21.3	11.8 ± 2.73	1.99 ± 2.01
2,000 (n=4)	80.6 ± 16.7	19.3 ± 5.17	2.61 ± 0.91

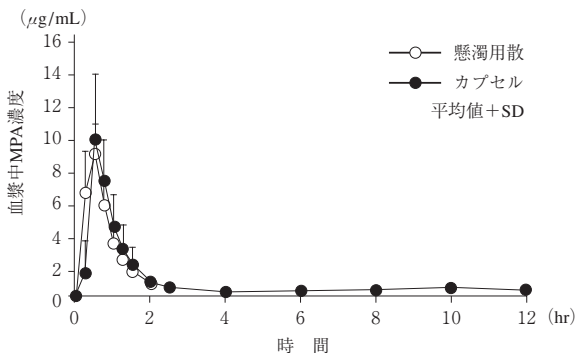
平均値±SD、n；症例数

*承認された用量は1回1,000 mg又は1,500 mgである

2. 剤形間の生物学的同索性試験⁵⁾

懸濁用散(試験製剤)とカプセル(標準製剤)を、クロスオーバー法によりそれぞれ1.25mL又は1カプセル(ミコフェノール酸 モフェチルとして250mg)を健康成人男性に絶食時単回経口投与したときの血漿中MPA濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(C_{max}、AUC_{0-48h})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内にあり、両剤形の生物学的同索性が確認された。

懸濁用散及びカプセル単回経口投与後の平均血漿中MPA濃度



剤形別血漿中MPA薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-48h} (µg·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
懸濁用散 (n=37)	9.35±1.86	15.5±3.74	0.460±0.138	12.9±4.87
カプセル (n=36)	10.9±3.44	16.4±4.17	0.639±0.211	13.1±3.65

平均値±SD、n；症例数

3. 小児腎移植患者での薬物動態¹⁾(参考)

小児腎移植患者(2~17歳)にミコフェノール酸 モフェチルとして1回300~600mg/m²を1日2回反復経口投与した時の投与3カ月目における血漿中のMPAの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。なお、試験全期間(12カ月)における平均投与量は655.0mg/m²/日であった。

反復経口投与3カ月目におけるMPAの薬物動態パラメータ

年齢範囲 (例数)	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL)
<6歳(3)	0.5±0.0	11.5±7.8	—
6歳~<12歳(5)	0.5±0.2	25.3±10.4	—
12歳~(7)	1.0±0.6	19.1±8.0	—
全患者(15)	—	20.9±10.2	46.7±19.0

<外国人における成績(参考)>

1. 血中濃度⁶⁾

健康成人12例にミコフェノール酸 モフェチルとして1,000mgを単回経口投与したときの血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)
MPA	0.726±0.443	24.0±11.9	15.8±8.40	57.9±16.4

平均値±SD

2. 腎機能低下患者での薬物動態⁷⁾

健康成人、腎機能低下患者及び透析患者にミコフェノール酸 モフェチルとして1,000mgを単回経口投与したときの血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

GFR (mL/min/1.73 m ²)	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₉₆ (µg·hr/mL)
>80(n=6)	0.8±0.3	25.3±8.0	45.0±22.6
50-80(n=6)	0.8±0.3	26.0±3.8	59.9±12.9
25-49(n=6)	0.8±0.3	19.0±13.2	52.9±25.5
<25(n=6)	1.0±0.4	16.3±10.8	78.6±46.4
透析後投与(n=6)	0.8±0.3	16.1±7.3	76.9±25.4
投与後透析(n=6)	2.3±3.8	7.1±2.8	60.5±38.1

平均値±SD、n；症例数

3. 心移植患者での薬物動態⁸⁾

心移植患者にミコフェノール酸 モフェチルとして1,500mgを1日2回反復経口投与した時の血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

測定時期	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL)
心移植後 1日目	2.02±1.83 (n=17)	11.6±7.45 (n=17)	36.7±11.9 (n=16)
心移植後 5日目	1.58±0.998 (n=10)	13.3±7.80 (n=10)	実施せず
心移植後 退院前日	1.77±1.32 (n=11)	11.5±6.76 (n=11)	43.3±20.8 (n=9)
心移植後 6カ月	1.12±0.655 (n=52)	19.8±9.27 (n=54)	53.9±20.0 (n=53)

平均値±SD、n；症例数

4. 肝移植患者での薬物動態⁹⁾

肝移植患者にミコフェノール酸 モフェチルとして1回1,000mg1日2回7日間の静脈投与に引き続き、ミコフェノール酸 モフェチルとして1,500mgを1日2回反復経口投与した時の血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

測定時期	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL)
初回投与日 (n=21)	1.13±0.430	13.2±6.64	31.0±14.3
投与開始 6カ月後(n=14)	1.07±0.600	29.3±17.2	60.6±18.4

平均値±SD、n；症例数

5. 蛋白結合率

MPAの血漿蛋白結合率は、0.3~200µg/mLの濃度範囲では97~98%であり、そのうち約96%が血清アルブミンへの結合であった。
(*in vitro*試験)

6. 代謝・排泄

ミコフェノール酸 モフェチルは投与後速やかにヒトの消化管粘膜、肝臓、血液でMPAと非活性代謝物ヒドロキシエチルモルフォリン(HEM)に加水分解される。MPA由来の代謝物については、健康成人4例に¹⁴C-ミコフェノール酸 モフェチルを1,000mg単回経口投与したとき、投与後72時間までに約90%が尿中に、約5%が糞中に排泄された。このうち尿中排泄物の約95%はMPAのグルクロン酸抱合体(MPAG)であった。HEM由来の代謝物は、投与後24時間までに約92.1%が尿中に排泄され、主代謝物としてはHEMの酸化反応生成物カルボキシメチルモルフォリンであった。

7. 小児腎移植患者での薬物動態

小児腎移植患者(生後3カ月~18歳以下)にミコフェノール酸 モフェチル(懸濁用散)として1回600mg/m²を1日2回反復経口投与した時の血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。小児腎移植患者におけるMPAの平均AUC₀₋₁₂は、ミコフェノール酸 モフェチル(カプセル)として1回1,000mgを1日2回反復経口投与した成人腎移植患者の結果と同様であった。

測定時期	年齢範囲 (例数)	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL) ^{a)}	AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL) ^{a)}
移植後 7日目	3カ月~<2歳(6) ^{b)}	3.03±4.70	10.3±5.80	22.5±6.66
	3カ月~<6歳(17)	1.63±2.85	13.2±7.16	27.4±9.54
	6歳~<12歳(16)	0.940±0.546	13.1±6.30	33.2±12.1
	12歳~18歳(21) 全患者(54)	1.16±0.830 1.24±1.70	11.7±10.7 12.6±8.37	26.3±9.14 ^{c)} 28.7±10.5
移植後 3カ月目	3カ月~<2歳(4) ^{b)}	0.725±0.276	23.8±13.4	47.4±14.7
	3カ月~<6歳(15)	0.989±0.511	22.7±10.1	49.7±18.2
	6歳~<12歳(14)	1.21±0.532	27.8±14.3	61.9±19.6
	12歳~18歳(17) 全患者(46)	0.978±0.484 1.05±0.507	17.9±9.57 22.5±11.8	53.6±20.3 ^{d)} 54.9±19.6 ^{e)}
移植後 9カ月目	3カ月~<2歳(4) ^{b)}	0.604±0.208	25.6±4.25	55.8±11.6
	3カ月~<6歳(12)	0.869±0.479	30.4±9.16	61.0±10.7
	6歳~<12歳(11)	1.12±0.462	29.2±12.6	66.8±21.2
	12歳~18歳(14) 全患者(37)	1.09±0.518 1.03±0.488	18.1±7.29 25.4±11.1	56.7±14.0 61.1±15.7

^{a)} 600mg/m²用量に補正した、^{b)} 3カ月~<6歳と重複する、^{c)} n=20、^{d)} n=16、^{e)} n=45

(参考) 動物実験の結果

1) 腸肝循環¹⁰⁾

¹⁴C-ミコフェノール酸 モフェチル 5mg/kgを経口投与した雄ラットから投与後1時間までに排泄された胆汁を別の雄ラットに経口投与したところ、胆汁中に排泄された放射能の約85%が再吸収された。

2) 乳汁移行¹¹⁾

¹⁴C-ミコフェノール酸 モフェチル 6mg/kgを授乳ラットに単回経口投与したところ、投与後24時間までの乳汁中放射能のAUCは血漿中放射能のAUCの19%であった。また、乳汁中には未変化体は認められず主代謝物はMPA及びMPAGであった。

【臨床成績】

1.腎移植後の難治性拒絶反応の治療

1)日本人における成績¹²⁾

腎移植後の難治性拒絶反応患者41例に対して、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回1,500mgを1日2回12週間経口投与したときの治療効果を検討した国内臨床試験において、有効性評価対象症例26例の成績概要は以下のとおりであった。

難治性拒絶反応に対する治療効果 症例数(%)

著効	有効	やや有効	無効	計
12 (46.2)	6 (23.1)	3 (11.5)	5 (19.2)	26
18 (69.2)		8 (30.8)		

拒絶反応再発率 症例数(%)

再発なし	再発あり
22 (84.6)	4 (15.4)

移植腎生着率 症例数(%)

生着	機能廃絶
23 (88.5)	3 (11.5)

2)外国人における成績(参考)

腎移植後の難治性拒絶反応患者77例に対して、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回1,500mgを1日2回8週間経口投与したときの治療効果を検討した米国での第I/II相臨床試験成績をもとに、投与前の血清クレアチニン値が5.0mg/dL以上群と5.0mg/dL未満群の2群で層別解析した結果、完全寛解例数は以下のとおりであった。

投与開始前血清クレアチニン値による治療効果 症例数(%)

≥5.0mg/dL	<5.0mg/dL	計
7/13 (53.8)	45/64 (70.3)	52/77 (67.5)

2.腎移植における拒絶反応の抑制

1)成人¹³⁾

腎移植後の患者136例に対して、シクロスポリン及びステロイド併用下にミコフェノール酸 モフェチルとして1回1,000mg又は1,500mgを1日2回24週間経口投与したときの拒絶反応抑制効果を検討した二重盲検比較試験において、有効性評価対象症例125例の成績は以下のとおりであった。

急性拒絶反応の発現率 症例数(%)

1回投与量	急性拒絶反応の発現例数(%)	投与例数
1,000mg	22 (34.9)	63
1,500mg	17 (27.4)	62

生存率 症例数(%)

1回投与量	生存例数(%)
1,000mg	63 (100)
1,500mg	61 (98.4)

移植腎生着率 症例数(%)

1回投与量	生着例数(%)
1,000mg	62 (98.4)
1,500mg	58 (93.5)

2)小児¹⁴⁾(参考)

小児腎移植患者25例(2~17歳)に対して、他の免疫抑制剤との併用下でミコフェノール酸 モフェチルとして1回300~600mg/m²を1日2回経口投与したときの拒絶反応抑制効果を検討した臨床試験において、腎移植後6カ月の拒絶反応発現率は24.0%(6/25例)、腎移植後1年の生存率及び生着率はいずれも100.0%(25/25例)であった。

3.心移植における拒絶反応の抑制¹⁴⁾

国外で行われた心移植後患者578例を対象とした二重盲検比較試験において、シクロスポリン及びステロイド併用下でミコフェノール酸 モフェチル(MMF; 1回1,500mgを1日2回経口投与)あるいはアザチオプリン(AZA; 1.5~3.0mg/kg/日の経口投与)を投与したときの有効性に関する成績は以下のとおりであった(外国人における成績)。

有効性に関する成績

評価項目	MMF群 n=289	AZA群 n=289
移植後6カ月間における心行動態に影響を伴った拒絶反応の発現例数(死亡又は再移植を含む)(%)	92 (31.8)	100 (34.6)
移植後1年以内に死亡又は再移植した例数(%)	18 (6.2)	33 (11.4)

4.肝移植における拒絶反応の抑制¹⁵⁾

国外で行われた肝移植後患者565例を対象とした二重盲検比較試験において、シクロスポリン及びステロイド併用下でミコフェノール酸 モフェチル(MMF; 1回1,500mgを1日2回経口投与)あるいはアザチオプリン(AZA; 1.0~2.0mg/kg/日の経口投与)を投与したときの有効性に関する成績は以下のとおりであった(外国人における成績)。

有効性に関する成績

評価項目	MMF群 n=278	AZA群 n=287
移植後6カ月間に生検により確認され、治療を受けた拒絶反応の発現例数(死亡又は再移植を含む)(%)	106 (38.1)	137 (47.7)
移植後1年以内に死亡又は再移植した例数(%)	39 (14.0)	42 (14.6)

5.肺移植における拒絶反応の抑制

国外において肺移植患者における拒絶反応の抑制効果¹⁶⁻¹⁸⁾が認められている(外国人における成績)。

6.膵移植における拒絶反応の抑制

国外において膵移植(膵腎同時移植)患者における拒絶反応の抑制効果¹⁹⁻²⁶⁾が認められている(外国人における成績)。

【薬効薬理】

1.作用機序²⁷⁻³¹⁾

ミコフェノール酸 モフェチルは、生体内で速やかにMPAに加水分解される。MPAは、*de novo*系、*salvage*系2つのプリン生合成経路の内、*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不競合的、可逆的かつ特異的に阻害することにより、GTP、デオキシGTPを枯渇させ、DNA合成を抑制する。T、Bリンパ球細胞は核酸合成を主として*de novo*系に依存するのに対して、免疫系以外の細胞は*de novo*、*salvage*両系に依存している。MPAは*salvage*系酵素には影響しないため、結果的にリンパ球細胞の増殖を選択的に抑制し、臓器移植後に発症する拒絶反応の形成不全を誘導する。

2.免疫薬理作用

1) *in vitro*試験³¹⁻³³⁾

ヒトリンパ球系細胞株の増殖、マイトジェン刺激したヒト末梢血リンパ球及び脾臓Bリンパ球の増殖や抗体産生、並びにヒトリンパ球の混合リンパ球反応を強力に抑制した。一方、ヒト線維芽細胞、臍帯内皮細胞の増殖抑制は軽度であった。

2) *in vivo*試験^{2, 33-35)}

マウス細胞傷害性Tリンパ球の誘導抑制、感作マウス及びラット脾臓の抗体産生抑制、脾臓摘出ラットの血中自然抗体産生能低下、感作マウスリンパ節、脾臓のDNA合成の特異的抑制を示した。

3.移植免疫抑制作用³⁶⁻⁴⁴⁾

動物の同種臓器移植において、進行性急性拒絶反応の改善を認めた(イヌ腎臓、ラット心臓・小腸)。また、急性拒絶反応を抑制し、移植臓器片の着生・生存期間を延長させ、他剤との併用投与により免疫抑制作用を増強した(イヌ腎臓・肝臓、ラット心臓・小腸、マウス脾臓)。さらに、ラット脈管炎モデルでの冠状動脈炎、内膜増殖・肥厚を抑制した。

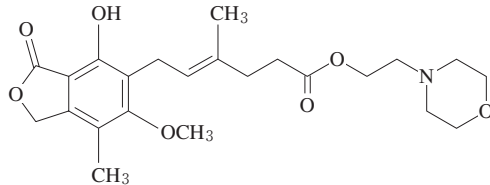
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミコフェノール酸 モフェチル(Mycophenolate Mofetil)(JAN)

略名：MMF

化学名：2-morpholinyl(E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl)-4-methyl-4-hexenoate

構造式：



分子式：C₂₃H₃₁NO₇

分子量：433.49

性状：白色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)及びジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融解範囲：94～98℃(融解開始点と融解終点の差は2.5℃以内)

【包装】

セルセプトカプセル250：100カプセル(PTP、バラ)

セルセプト懸濁用散31.8%：110g(ボトル)

【主要文献】

- 1) 飯島一誠, 他：日本小児腎臓病学会雑誌： **24**, 36(2011)
- 2) Figueroa J, et al. : Transplantation : **55**, 1371(1993)
- 3) 高橋公太, 他：移植： **32**, 135(1997)
- 4) 社内資料：腎移植患者における薬物動態(国内)
- 5) 社内資料：剤形間の生物学的同等性試験(国内)
- 6) 社内資料：健康成人における薬物動態(海外)
- 7) Heather JJ, et al. : Clin Pharmacol Ther : **63**, 512(1998)
- 8) 社内資料：心移植患者における薬物動態(海外)
- 9) 社内資料：肝移植患者における薬物動態(海外)
- 10) 社内資料：胆汁中排泄及び腸肝循環
- 11) 社内資料：乳汁中移行
- 12) 打田和治, 他：移植： **35**, 29(2000)
- 13) 高橋公太, 他：移植： **36**, 39(2001)
- 14) Kobashigawa J, et al. : Transplantation : **66**, 507(1998)
- 15) 社内資料：肝移植患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(海外)
- 16) Zuckermann A, et al. : J Heart Lung Transplant : **18**, 432(1999)
- 17) Ross DJ, et al. : J Heart Lung Transplant : **17**, 768(1998)
- 18) Palmer SM, et al. : Transplantation : **71**, 1772(2001)
- 19) Odorico JS, et al. : Transplantation : **66**, 1751(1998)
- 20) Rigotti P, et al. : Clin Nephrol : **53**, 52(2000)
- 21) Merion RM, et al. : Transplantation : **70**, 105(2000)
- 22) Oh JM, et al. : J Clin Pharmacol : **41**, 861(2001)
- 23) Stegall MD, et al. : Transplantation : **64**, 1695(1997)
- 24) Bruce DS, et al. : Transplant Proc : **30**, 1538(1998)
- 25) Gruessner RWG, et al. : Transplantation : **66**, 318(1998)
- 26) Kaufman DB, et al. : Transplantation : **67**, 586(1999)
- 27) Allison AC, et al. : Immunol Rev : **136**, 5(1993)
- 28) Lee HJ, et al. : Cancer Res : **45**, 5512(1985)
- 29) Allison AC, et al. : Lancet : **2**, 1179(1975)
- 30) 社内資料：IMPDH, GMPSの特異的抑制作用
- 31) Eugui EM, et al. : Scand J Immunol : **33**, 161(1991)
- 32) Grailer A, et al. : Transplant Proc : **23**, 314(1991)
- 33) 社内資料：抗体産生抑制作用
- 34) Eugui EM, et al. : Scand J Immunol : **33**, 175(1991)
- 35) Eugui EM, et al. : Transplant Proc : **23**(Suppl 2), 15(1991)
- 36) Platz KP, et al. : Surgery : **110**, 736(1991)
- 37) Morris RE, et al. : Transplant Proc : **22**, 1659(1990)
- 38) Platz KP, et al. : Transplantation : **51**, 27(1991)
- 39) Bechstein WO, et al. : Transplant Proc : **25**, 702(1993)
- 40) Hao L, et al. : Transplant Proc : **22**, 876(1990)

- 41) Morris RE, et al. : Transplant Proc : **23**(Suppl 2), 19(1991)
- 42) Steele DM, et al. : Transplant Proc : **25**, 754(1993)
- 43) 社内資料：ラット脈管炎モデルにおける内膜肥厚抑制作用
- 44) Yoshida S, et al. : Transplant Proc : **32**, 2492(2000)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話：0120-189706

Fax : 0120-189705

<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



中外製薬株式会社 |
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Roche ロシュ グループ