

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

免疫抑制剤

ミコフェノール酸 モフェチル製剤

セルセプト[®]カプセル250

セルセプト[®]懸濁用散31.8%

CELLCEPT[®] Capsules

CELLCEPT[®] Powder for Oral Suspension

| | | | | |
|-----------------------------|---|------------|-------------|-------------|
| 剤形 | 硬カプセル（1号）、懸濁用散 | | | |
| 製剤の規制区分 | 劇薬 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること） | | | |
| 規格・含量 | セルセプトカプセル 250： 1カプセル中：ミコフェノール酸 モフェチル 250mg セルセプト懸濁用散 31.8%： 1ボトル、110g中：ミコフェノール酸 モフェチル 34.98g | | | |
| 一般名 | 和名：ミコフェノール酸 モフェチル（JAN） 洋名：Mycophenolate Mofetil（JAN） | | | |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日 | | 製造販売承認年月日 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
| | カプセル | 1999年9月22日 | 1999年11月19日 | 1999年11月24日 |
| | 懸濁用散 | 2015年8月17日 | 2015年12月11日 | 2015年12月21日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元 中外製薬株式会社 | | | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | | | | |
| 問い合わせ窓口 | 中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/ | | | |

本 I F は 2021 年 6 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は、電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I F は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I F を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

| | | | |
|--|----|---------------------------------------|-----|
| 10. 特定の背景を有する患者 | 55 | その内容 | 87 |
| 11. その他 | 56 | 11. 再審査期間 | 87 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | | 12. 投薬期間制限に関する情報 | 88 |
| 1. 警告内容とその理由 | 57 | 13. 各種コード | 88 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 57 | 14. 保険給付上の注意 | 88 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 57 | XI. 文献 | |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 57 | 1. 引用文献 | 89 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 58 | 2. その他の参考文献 | 91 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 59 | XII. 参考資料 | |
| 7. 相互作用 | 62 | 1. 主な外国での発売状況 | 92 |
| 8. 副作用 | 65 | 2. 海外における臨床支援情報 | 96 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 76 | XIII. 備考 | |
| 10. 過量投与 | 76 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 100 |
| 11. 適用上の注意 | 77 | 2. その他の関連資料 | 100 |
| 12. その他の注意 | 78 | | |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | | | |
| 1. 薬理試験 | 79 | | |
| 2. 毒性試験 | 80 | | |
| X. 管理的事項に関する項目 | | | |
| 1. 規制区分 | 85 | | |
| 2. 有効期間 | 85 | | |
| 3. 包装状態での貯法 | 85 | | |
| 4. 取扱い上の注意 | 85 | | |
| 5. 患者向け資材 | 85 | | |
| 6. 同一成分・同効薬 | 85 | | |
| 7. 国際誕生年月日 | 85 | | |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 85 | | |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 86 | | |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び | | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

セルセプトカプセルは、米国シンテックス社によって合成された新規化合物・ミコフェノール酸 モフェチルを含有する免疫抑制剤である。本剤は経口投与後速やかに加水分解され、ミコフェノール酸として活性を示し、細胞内 *de novo* 系プリン合成経路を選択的に阻害することにより、活性化 T 及び B リンパ球を選択的に阻害する (*in vitro* 試験)。

国内における臨床開発は、米国で実施された動物及び臨床試験の中間報告から、腎移植患者に発現した拒絶反応に対する治療効果及び抑制効果を有するものと考え、1993 年より日本シンテックス社により臨床試験が開始され、1994 年には希少疾病用医薬品の指定を受けた。

その後シンテックス社とロシュ社の世界的な合併により、日本ロシュ社が国内での開発を継承して行い、1999 年 9 月に「腎移植後の難治性拒絶反応の治療*」、2000 年 12 月に「腎移植における拒絶反応の抑制」として承認を受けた。さらに、ロシュ社と中外製薬株式会社の事業提携により日本ロシュ社は中外製薬と合併したことから、国内における開発は中外製薬が継承し、2003 年 1 月に「心移植、肝移植、肺移植における拒絶反応の抑制」として、さらに 2005 年 2 月に「膵移植における拒絶反応の抑制」としての「効能又は効果」追加の承認を受けた。

その後 2011 年には、薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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（腎移植における拒絶反応の抑制の小児適応の追加）」に関する事前評価に基づく公知申請により、「腎移植における拒絶反応の抑制」に対する小児の用法及び用量が追加承認された。この用法及び用量の承認に伴い、海外で承認されている経口懸濁剤の開発を開始し、2015 年 8 月に「セルセプト懸濁用散」が承認を受け、同年 12 月に発売となった。

2016 年には、薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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（ループス腎炎）」に関する事前評価に基づく公知申請により、「ループス腎炎」が追加承認された。

2021 年には、薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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（造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制）」に関する事前評価に基づく公知申請により、「造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制」が追加承認された。

なお、2010 年 10 月 1 日付で「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）」「腎移植における拒絶反応の抑制」について、薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。加えて、2015 年 9 月 17 日付で「心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制」について、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

※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

2. 製品の治療学的特性

1. T リンパ球及び B リンパ球の細胞増殖を抑制した。 (*in vitro*)

「VI-2 (1) 作用部位・作用機序」「VI-2 (2) -B-3) 細胞傷害性 T リンパ球の誘導抑制作用 (マウス)」参照

2. 細胞内 DNA の *de novo* 系プリン合成経路を選択的に阻害した。 (*in vitro*)

「VI-2 (1) 作用部位・作用機序」「VI-2 (2) -A. *de novo* 系合成経路の選択的阻害作用」参照

3. 腎移植後の難治性拒絶反応（既存の治療薬が無効又は副作用等のために投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）に対する治療効果を有した。

高用量ステロイド、ムロモナブーCD3等の既存の治療薬が無効、あるいは副作用又は合併症のため使用困難な患者で、血清クレアチニン値がベースラインより25%以上上昇、もしくは腎生検により拒絶反応が確認された難治性拒絶反応患者を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験評価対象26例の12週の投与期間における有効率は69.2%（26例中18例）であった。

なお、特性の3の臨床成績には、承認用量よりも高用量が使用された症例が含まれる。

「V-5（7）-①腎移植後の難治性拒絶反応の治療」参照

4. 腎移植後の急性拒絶反応の抑制効果を有した。

シクロスポリン及びステロイド併用による国内臨床第Ⅲ相試験におけるセルセプトの24週間での急性拒絶反応発現率は、2,000mg群で34.9%、3,000mg群で27.4%であった。

なお、特性の4の臨床成績には、承認用量よりも高用量が使用された症例が含まれる。

「V-5（7）-②腎移植における拒絶反応の抑制」参照

5. 公知申請によりループス腎炎、造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制の効能又は効果を有する。

1. 警告

〈臓器移植及び造血幹細胞移植〉

1.2 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。

〈ループス腎炎〉

1.3 本剤の投与はループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈ループス腎炎〉

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こと。

6. カプセル剤と懸濁用散の2剤形を有する。

カプセル剤の他に懸濁用散を有し、特に小児患者においては、きめ細かい投与量設定が可能になる。

7. 安全性

重大な副作用として、感染症、進行性多巣性白質脳症（PML）、BKウイルス腎症、血液障害、悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）、消化管障害、重度の下痢、アシドーシス、低酸素症、糖尿病、脱水症、血栓症、重度の腎障害、心障害、肝機能障害、黄疸、肺水腫、無呼吸、気胸、痙攣、錯乱、幻覚、精神病、アレルギー反応、難聴が報告された。主な副作用は、ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、好中球数増加、白血球数増加、下痢、腹痛、嘔吐、嘔気、食欲不振、アミラーゼ上昇、腸炎、腹部膨満、AST、ALT、 γ -GTP、LDHの上昇、尿路感染、高尿酸血症、Mg上昇、トリグリセライド上昇、高脂血症、鼻咽頭炎、免疫グロブリン減少、発熱、サイトメガロウイルス抗体増加、CRP上昇であった。

詳しくは添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照のこと。

「Ⅷ-8. 副作用」参照

3. 製品の製剤学的特性

「IV-〈懸濁用散〉-10（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報」参照

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|--------------------------|----|---|
| RMP | 有 | (「I-6. RMPの概要」参照) |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料 | 有 | <ul style="list-style-type: none"> ・セルセプトを処方される先生方へ セルセプトの催奇形性に関する情報および適正使用のお願い (「XIII-2. その他の関連資料」参照) ・セルセプトを服用される女性の患者さんへ ~妊娠に関する注意~ (「XIII-2. その他の関連資料」参照) |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 有 | <ul style="list-style-type: none"> ・使用薬剤の薬価(薬価基準)等の一部改正について(平成25年12月13日 保医発1213第6号) ・使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(平成27年12月10日 保医発1210第1号) (「X-14. 保険給付上の注意」参照) |

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は「腎移植における難治性拒絶反応の治療」*を予定効能・効果として1994年7月1日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定(指定番号:(6薬A)第68号)を受けている。

*承認された効能又は効果: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)

<公知申請について>

カプセル

- ・「腎移植における拒絶反応の抑制」における小児への適応について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2011年9月に承認された。
- ・「ループス腎炎」について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2016年5月に承認された。
- ・「造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制」について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2021年6月に承認された。

懸濁用散

- ・「ループス腎炎」について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2016年5月に承認された。
- ・「造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制」について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2021年6月に承認された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| 1.1. 安全性検討事項 | | |
|---------------------------------------|--|-----------|
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
| 先天性奇形、流産 | 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚） | なし |
| 汎血球減少、好中球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、貧血、赤芽球癆 | 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）欠損症患者に対する高尿酸血症増悪 | |
| 感染症（進行性多巣性白質脳症（PML）、BK ウイルス腎症を含む） | | |
| 消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔、イレウス | | |
| 重度の下痢 | | |
| アレルギー反応 | | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | |
| なし | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要 |
|-----------------------------|
| 通常の医薬品安全性監視活動 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 なし |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 なし |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画の概要 |
|--|
| 通常のリスク最小化活動 |
| 追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材の作成と提供 ・患者向け資材の作成と提供 |

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

セルセプト® カプセル 250
セルセプト® 懸濁用散 31.8%

(2) 洋名

CELLCEPT® Capsules 250
CELLCEPT® Powder for Oral Suspension 31.8%

(3) 名称の由来

Cell を acCept する

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ミコフェノール酸 モフェチル (JAN)

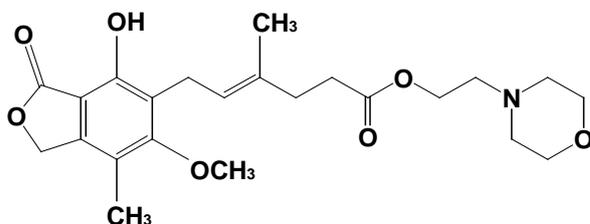
(2) 洋名 (命名法)

Mycophenolate Mofetil (JAN)
mycophenolic acid (rec. INN : WHO chronicle 25;476 (1971))
Mycophenolate mofetil (USAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₃H₃₁NO₇

分子量 : 433.49

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : MMF

治験番号 : RS-61443、(Ro 106-1443)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

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。

各種溶媒に対する溶解性

| 溶媒名 | 本品 1g を溶かすに要する溶媒量 (mL) | 日局表現 |
|------------|------------------------|----------|
| ジメチルホルムアミド | 6.8 | 溶けやすい |
| アセトニトリル | 20 | やや溶けやすい |
| メタノール | 60 | やや溶けにくい |
| エーテル | 200 | 溶けにくい |
| エタノール(95) | 398 | 溶けにくい |
| 水 | >10000 | ほとんど溶けない |

(23°C±1)

各種 pH 溶液に対する溶解性

| 最終 pH | 3.6 | 4.1 | 5.0 | 6.0 | 6.9 | 7.3 | 7.4 | 7.9 | 9.2 |
|-------------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| 溶解性 (mg/mL) | 4.27 | 1.10 | 0.26 | 0.056 | 0.035 | 0.047 | 0.043 | 0.052 | 0.27 |

(25°C)

(3) 吸湿性

なし（室温で 81%の相対湿度に 8 週間まで保存したとき水分の吸収は 0.5%以下であった）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

94～98°C（融解開始点と融解終点の差は 2.5°C以内）

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=5.6±0.1（モルホリノ基）

pKa₂=8.5±0.1（フェノール基）

(6) 分配係数

238（1-オクタノール／pH7.4 緩衝液）

1.04（1-オクタノール／pH3.0 緩衝液）

(7) その他の主な示性値

粒子径分布；粒子の 90%（重量）以上が 250 μm 以下

異性体；光学異性体は存在しない（キラル中心を持たないため）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験項目 | | 観察期間 | 結果 | | |
|--------|---------------------------|------|------------------|------|------|
| | | | 性状 | 水分 | 含量 |
| 苛酷試験 | 温度 (60℃) | 8週間 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | 湿度 (81%RH) | 8週間 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | 光 (600フットカンデラ*以上) | 8週間 | 2週以降淡黄色がかかった微黄白色 | 変化なし | 変化なし |
| 加速試験 | 40℃75%RH | 6箇月 | 3箇月以降微黄白色 | 変化なし | 変化なし |
| 長期保存試験 | 室温 (40~60%RH)、 37℃、45℃ | 24箇月 | 24箇月にほぼ白色 | 変化なし | 変化なし |

* ; 1 フットカンデラ = 10.76lx

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

定 量 法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

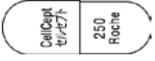
<カプセル>

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル (1号)

(2) 製剤の外観及び性状

| 色 | | 外形 | 長径 | 平均重量 |
|------|------|---|----------|---------|
| キャップ | ボディ | | | |
| 淡青色 | 淡赤褐色 |  | 約 19.6mm | 約 379mg |

(3) 識別コード

CellCept セルセプト/250 (表示部位：カプセル)

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

| | |
|------|---|
| 有効成分 | 1カプセル中 ミコフェノール酸 モフェチル 250mg |
| 添加剤 | 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、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

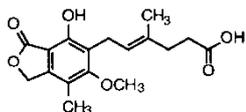
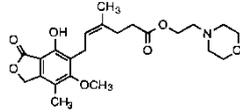
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

| | | |
|-----------------|---|----------------|
| ミコフェノール酸 MPA |  | 原薬混在物 分解生成物 |
| Z-異性体 |  | 原薬混在物 分解生成物 |

6. 製剤の各種条件下における安定性
気密プラスチック瓶 (HDPE ; 150cc)

| 試験 | | 保存条件 | 測定項目 | 保存期間 | 結果 |
|--------|--------------|-----------------------|---|------------------|---|
| 苛酷試験 | 加温 | 40℃ | 1.外観 2.対表示量含量 3.MPAの含量 4.乾燥減量 5.溶出率 | 0、3、6、9、12 箇月 | 40℃、12箇月保存でカプセルの青色がわずかに退色した。 その他は変化なし。 |
| | 加湿 | 30℃ 60%RH | | 0、3、6箇月 | |
| | 曝光 | 3500lx | | 0、1、3箇月 | |
| 加速試験 | 40℃ 75%RH | 0、1、3、6箇月 | | 変化なし。 | |
| 長期保存試験 | 30℃ | 0、6、12、18、 24、36箇月 | | | |

気密プラスチック瓶 (HDPE ; 500cc)

| 試験 | | 保存条件 | 測定項目 | 保存期間 | 結果 |
|--------|--------------|-----------------------|---|------------------|-------|
| 苛酷試験 | 加温 | 40℃ | 1.外観 2.対表示量含量 3.MPAの含量 4.乾燥減量 5.溶出率 | 0、3、6、9、12 箇月 | 変化なし。 |
| | 加湿 | 30℃ 60%RH | | 0、3、6箇月 | |
| | 曝光 | 3500lx | | 0、1、3箇月 | |
| 加速試験 | 40℃ 75%RH | 0、1、3、6箇月 | | | |
| 長期保存試験 | 30℃ | 0、6、12、18、 24、36箇月 | | | |

PTP 包装品 (ポリプロピレン/アルミニウム)

| 試験 | 保存条件 | 測定項目 | 保存期間 | 結果 |
|-----------|--------------|---|-----------|---|
| 相対比較安定性試験 | 40℃ 75%RH | 1.性状 2.溶出性 3.純度試験 4.定量法 (MMF の含量) | 0、1、2、3箇月 | 溶出性において遅延が認められ、3箇月後に86%となった (旧包装品は79%)。他の測定項目では変化は認められなかった。 |

旧 PTP 包装品との相対比較安定性試験の結果、同等又はそれ以上の品質が確認された。

参考：旧 PTP 包装品（ポリ塩化ビニル／アルミニウム）

| 試験 | | 保存条件 | 測定項目 | 保存期間 | 結果 |
|--------|----|--------------|---|-----------------------|--|
| 苛酷試験 | 加温 | 40℃ | 1.外観 2.対表示量含量 3.MPAの含量 4.乾燥減量 5.溶出率 | 0、3、6、9、12 箇月 | 40℃、12箇月保存でカプセルの脆弱化による性状の変化が観察されたが、他の測定項目では変化は認められなかった。 |
| | 加湿 | 25℃ 60%RH | | 0、13、24箇月 | |
| | | 30℃ 60%RH | | 0、3、6箇月 | |
| | 曝光 | 3500lx | | 0、1、3箇月 | |
| 加速試験 | | 40℃ 75%RH | | 0、1、3、6箇月 | 6箇月でカプセルの退色と溶着が認められ、乾燥減量は経時的に増加が認められた。溶出率は、6箇月後において、カプセルの溶着に由来すると思われる低下（約80%）が認められた。 |
| 長期保存試験 | | 30℃ | | 0、6、12、18、 24、36箇月 | 変化なし。 |

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

試験法：溶出試験法（パドル法）

回転数：40rpm

試験液：0.1mol/L 塩酸試液 900mL

[結果]

20 分間の表示量に対する溶出率

| 最小 | 最大 | 平均値 |
|------|-------|------|
| 91.0 | 105.2 | 98.2 |

(%)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100 カプセル（PTP10 カプセル×10、バラ）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ボトル包装品

瓶本体並びにキャップ部：ポリエチレン

PTP 包装品

PTP シート：ポリプロピレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

〈懸濁用散〉

1. 剤形

(1) 剤形の区別
懸濁用散剤

(2) 製剤の外観及び性状

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。

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

1 ボトル (110g) に精製水 94mL を加えて調製した懸濁液；

・濃度：ミコフェノール酸 モフェチル 200mg/mL

・液量：175mL

・pH：6.0～7.0

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| | |
|------|--|
| 有効成分 | 1 ボトル、110g 中 ミコフェノール酸 モフェチル 34.98g |
| 添加剤 | 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、アスパルテーム (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 |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

| | | |
|-----------------|--|-------------------------|
| ミコフェノール酸 MPA | | 原薬混在物 分解生成物 |
| Z-異性体 | | 原薬混在物 分解生成物 |
| ソルビトール体 | | 原薬及び 添加剤由来の 分解生成物 |

6. 製剤の各種条件下における安定性

| | 保存条件 | 試験項目 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|--|---|----------------------------|---------------------|-------|
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH | 1.性状 2.pH 3.純度試験 (類縁物質) 4.乾燥減量 5.溶出性 6.定量法 (MMF の含量) 等 | 0、3、6、9、 12、18、24 箇月 | ポリエチレン (HDPE) 容器 | 変化なし。 |
| | 30℃/75%RH | | | | |
| 加速試験 | 40℃/75%RH | 1.性状 2.pH 3.純度試験 (類縁物質) 4.乾燥減量 5.溶出性 6.定量法 (MMF の含量) 等 | 0、3、6 箇月 | ポリエチレン (HDPE) 容器 | 変化なし。 |
| 光安定性試験 | 140 万 lx・hr/ 200W・h/m ² 以上 | 1.性状 2.定量法 (MMF の含量) 3.純度試験 (類縁物質) 等 | — | ポリエチレン (HDPE) 容器 | 変化なし。 |

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

- 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 175mL、採取可能な懸濁液の液量は 160～165mL である）。
「Ⅷ－11. 適用上の注意」参照

溶解後の安定性

| | 保存条件 | 試験項目 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|--|---|-----------|----------------|-------|
| 使用時試験 | 30℃/75%RH | 1.性状 2.pH 3.純度試験（類縁物質） 4.溶出性 5.定量法（MMF の含量） 等 | 0、30、60 日 | ポリエチレン（HDPE）容器 | 変化なし。 |
| | 2～8℃ | | | | |
| 光安定性試験 | 140 万 lx・hr/ 200W・h/m ² 以上 | 1.性状 2.定量法（MMF の含量） 3.純度試験（類縁物質） 等 | — | ポリエチレン（HDPE）容器 | 変化なし。 |

14. 適用上の注意より

〈懸濁用散〉

14. 3. 3 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。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

14. 適用上の注意より

〈懸濁用散〉

14. 2. 2 他剤と混ぜないこと。

9. 溶出性

試験法：溶出試験法（パドル法）

回転数：40rpm

試験液：0.1mol/L 塩酸試液 900mL

[結果]

20 分間の Q 値*が 80%以上であった。

*Q 値：有効成分の溶出率を、表示量に対する百分率で表したもの

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

包装には、ボトル（チャイルドレジスタントキャップ付き）とディスペンサー等が含まれている。使用方法等は「Ⅳ－〈懸濁用散〉－7. 調製法及び溶解後の安定性」「ⅩⅢ－2. その他の関連資料」参照のこと。



(2) 包装

110g (ボトル)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

キャップ：ポリプロピレン ボトル：ポリエチレン

ディスペンサー：ポリプロピレン、シリコン ボトルアダプター：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

個装箱には予備分を含めてディスペンサーを 2 本封入しているが、紛失や破損した場合の提供用として、別途ディスペンサーを用意している。

請求先：中外製薬株式会社医薬情報担当者

12. その他

本剤にはミックスフルーツフレーバーが使用されている。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 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
- ループス腎炎
- 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<ループス腎炎>

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こと。

<解説>

ループス腎炎については、海外ガイドライン、国内ステートメントなど最新の診療ガイドライン等を参考に、臨床症状や検査所見から本剤の投与が適切と判断される患者を投与対象とすること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<腎移植>

- 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。

<心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制>

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。

<ループス腎炎>

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。

<造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制>

成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 250～1,500mg 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が、1 日 3,000mg を上限とし、1 日 3 回食後経口投与することもできる。

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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5 (3) 用量反応探索試験」参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

製剤共通

7.1 重度の慢性腎不全患者（糸球体濾過率（GFR）が 25mL/分/1.73m² 未満）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。[9.2.1、16.6.2 参照]

懸濁用散

7.2 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。[14.2.1 参照]

<ループス腎炎>

製剤共通

7.3 本剤の投与開始時には原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

[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 |

<解説>

7.1 糸球体濾過率（GFR）が 25mL/分/1.73m² 未満の患者においては、本来尿中に排泄される MPAG（本剤の活性代謝物のグルクロン酸抱合体）の血中濃度が高くなるおそれがあるため設定した。

7.2 本剤は催奇形性を有するため、曝露量を可能な限り少なくする必要がある。懸濁用散は、カプセルでの投与が困難な患者のみに使用すること。また、懸濁用散の使用時には「適用上の注意」を参照の上、慎重に懸濁液の調製を行うこと。

なお、参考として、代表的な投与量に相当する懸濁液の液量を示している。

7.3 欧米のガイドラインでは、本剤の投与開始時はステロイドと併用し、その後、ステロイドは漸減することが推奨されており、国内ステートメントにおいても「原則としてステロイドに併用する」と記載されていることから、設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<カプセル>

「腎移植における拒絶反応の抑制」における小児への適応及び「ループス腎炎」は、薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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（腎移植における拒絶反応の抑制の小児適応の追加）」、「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（ループス腎炎）」及び「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（造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制）」に関する事前評価に基づく公知申請による承認であるため該当資料なし。その他の適応は、2009年3月以前の承認であるため該当しない。

<懸濁用散>

該当しない。

(2) 臨床薬理試験

免疫抑制作用は健康成人にとって有害であるとの見地から健康成人における臨床第Ⅰ相試験は実施しなかった。

(3) 用量反応探索試験

<日本人における成績>

腎移植後の難治性拒絶反応の治療：後期第Ⅱ相試験¹⁾

試験目的：腎移植後の拒絶反応に対して、既存の治療薬（高用量ステロイド、ALG、OKT-3）が無効、又は既存の治療薬が副作用又は合併症のため使用困難な患者における有効性の検討

試験方法：オープン試験

MMFの用法及び用量：3,000mg 1日2回に分け12週間経口投与

基礎併用免疫抑制剤：シクロスポリン、ステロイド

症例数：41例

評価項目：血清クレアチニン値推移、拒絶反応再発有無、移植腎生着有無、安全性

結果：登録された41例の取り扱い、有効性評価対象症例が26例、安全性評価対象症例は41例であった。治療効果は、26例中、著効12例(46.2%)、有効6例(23.1%)で、両者を合わせた有効率は69.2%(18/26例)であった。12週間の投与期間における拒絶反応再発率は15.4%(4/26例)であった。再発例のうち2例は本剤休薬中の再発であり、他の1例は腎病理像がBanff分類のGradeⅡbの拒絶反応に対して一旦効果を認めたが再度GradeⅡbの拒絶反応が発現したものであり、残る1例は治療対象となった急性拒絶反応は改善したものの新たに慢性拒絶反応が発現したものであった。移植腎生着率は88.5%(23/26例)であった。腎機能を喪失した3例のうち2例は投与開始前後1週間以内に実施された腎生検で急性拒絶反応のGradeⅡb又はGradeⅢであることが確認されていた症例であり、それぞれ本剤の投与後10日目及び14日目に移植腎が摘出された。他の1例は投与前の腎生検で急性拒絶反応のGradeⅠであったが膜性増殖性腎症を併発していることが確認され、その後の腎生検で拒絶像は消失していることが確認されたものの膜性増殖性腎症は依然存在し、65日目に膜性増殖性腎症の悪化のため移植腎機能を喪失した。副作用は安全性評価対象症例41例中21例(51.2%)に41件発現し、13例(31.7%)に下痢、3例(7.3%)に食欲不振、10例(24.4%)に貧血、6例(14.6%)に白血球減少又は顆粒球減少、などが認められた。副作用のため投与を中止した症例は5例で、中止の原因となった症状は下痢3件、食欲不振3件、嘔気、嘔気・嘔吐、口内炎、胃痛各1件でいずれも消化器系症状であった。また、11例(26.8%)に感染症が発現し、その内9例では本剤との因果関係の可能性が

あると判断された。概括安全度では、安全であると判定された症例は 12 例 (29.3%)、ほぼ安全であると判定された症例は 5 例 (12.2%) であり、この両者をあわせたほぼ安全以上の症例は 17 例 (41.5%) であった。

腎移植における拒絶反応の抑制：前期第Ⅱ相試験²⁾

試験目的：急性拒絶反応の抑制効果の検討と日本人の体内動態

試験方法：各用量群 10 例以上に分け、1,000mg 群より開始。次用量への移行性の妥当性は症例判定委員会によった。

MMF の用法及び用量：1,000mg (500mg b.i.d.)、2,000mg (1,000mg b.i.d.)、3,000mg (1,500mg b.i.d.) 及び 4,000mg (2,000mg b.i.d.) ※を 12 週間経口投与

| | | | | |
|------|---------|---------|---------|---------|
| 症例数： | 1,000mg | 2,000mg | 3,000mg | 4,000mg |
| | 12 | 10 | 10 | 10 |

基礎併用免疫抑制剤：シクロスポリン（トラフ値を 100～200ng/mL に保つ）、ステロイド

評価項目：背景因子、腎機能検査、血圧、体温、体重、血液一般検査、血液生化学検査、CMV 抗体価、血漿中 MPA/MPAG 濃度

結果：MMF の用量に応じた拒絶反応発現率の低下は MMF の免疫抑制効果に基づくものと考えられた。総合的に評価して 3,000mg/日投与は免疫抑制効果が期待でき、忍容性は良好な用量であった。

※腎移植後の難治性拒絶反応の治療の場合の承認された用法及び用量は 1 回 1,500mg 1 日 2 回、腎移植における拒絶反応の抑制の場合は 1 回 1,000mg 1 日 2 回（年齢、症状により適宜増減するが、1 日 3,000mg を上限とする）である。（重度慢性腎不全患者では 1 回 1,000mg まで）

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

〈日本人における成績〉

腎移植における拒絶反応の抑制：第Ⅲ相試験³⁾

試験目的：一次腎移植患者に対するセルセプトの 2,000 及び 3,000mg 経口投与時の有効性、安全性及び有用性を多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較法による検討

試験方法：多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験法

MMF の用法及び用量：移植術翌日より試験薬剤各群 6 カプセル（1 カプセルは MMF250mg 含有。2,000mg 群は 4 カプセルが実薬で 2 カプセルがプラセボ、3,000mg 群は 6 カプセル全てが実薬）を 1 日 2 回朝・夕食後、24 週間経口投与

| | | |
|------|---------------|---------------|
| 症例数： | 2,000mg | 3,000mg |
| | 67 (安全性採用症例数) | 66 (安全性採用症例数) |

基礎併用免疫抑制剤：シクロスポリン、ステロイド

評価項目：腎生着率、患者生存率、移植腎機能、拒絶反応の有無・程度、安全性、有用性

拒絶反応診断基準：腎生検により急性拒絶反応と確認されたものを拒絶反応と診断した。腎生検が実施できなかった症例については、次表に示す診断基準に従い拒絶反応の診断を行った。

拒絶反応の診断基準

| | |
|---|--------------------------------------|
| a) 腎機能障害基準を満たす症例 | |
| ・ 補助診断基準が 2 項目以上認められるもの | |
| b) 腎機能障害基準を満たさない症例 | |
| ・ 補助診断基準が 2 項目以上認められ、かつ診断根拠の詳細から拒絶反応が明らかなもの | |
| 腎機能障害基準 | 血清クレアチニン値がベースライン値*から 25%以上増加 |
| 補助診断基準 | 画像診断による腎血流量の減少、尿量の減少、腎腫大、圧痛、38℃以上の発熱 |

*：治療開始前 14 日以内の最低値。また、外来患者において受診間隔が 14 日以上の場合には治療開始前の 2 連続検査値のうちいずれか低い方の値。（血清クレアチニン値上昇率：（最高

値-ベースライン値) /ベースライン値×100) (最高値：治療開始日から5日以内の最高血清クレアチニン値)

結果：拒絶反応発現率

| 投与群 | 拒絶反応発現の有無 | | 拒絶発現率 | 95%信頼区間 | χ ² 検定 |
|---------|-----------|------|-------|-----------|-------------------|
| | 拒絶あり | 拒絶なし | | | |
| 2,000mg | 22 | 41 | 34.9% | 23.3-48.0 | p=0.476 |
| 3,000mg | 17 | 45 | 27.4% | 16.9-40.2 | |

患者生存率

| 投与群 | 生存の有無 | | 生存率 | 95%信頼区間 | χ ² 検定 |
|---------|-------|----|--------|-------------|-------------------|
| | 生存 | 死亡 | | | |
| 2,000mg | 63 | 0 | 100.0% | 94.3-100.0% | p=0.994 |
| 3,000mg | 61 | 1 | 98.4% | 91.3-100.0% | |

移植腎生着率

| 投与群 | 腎生着の有無 | | 生着率 | 95%信頼区間 | χ ² 検定 |
|---------|--------|------|-------|-------------|-------------------|
| | 生着 | 機能廃絶 | | | |
| 2,000mg | 62 | 1 | 98.4% | 91.5-100.0% | p=0.35 |
| 3,000mg | 58 | 4 | 93.5% | 84.3-98.2% | |

②比較試験

〈外国人における成績〉

急性拒絶反応の治療：米国第Ⅲ相試験⁴⁾

試験目的：腎移植後急性拒絶反応発現患者に対するセルセプトカプセルの有効性及び安全性をステロイド静脈内投与と比較検討

試験方法：無作為化割付非盲検比較試験法

MMFの用法及び用量：MMF群：1回1,500mgを1日2回6ヵ月間経口投与（77例）

ステロイド静注群：メチルプレドニゾン5mg/kgを1日1回5日間静脈内投与。その後の5日間にはプレドニゾン*、プレドニゾン又はメチルプレドニゾンを100mg、80mg、60mg、40mg及び20mgと漸次減量のうえ6ヵ月間経口投与（73例）

症例数：

| MMF群 | ステロイド静注群 |
|------|----------|
| 77 | 73 |

基礎併用免疫抑制剤：シクロスポリン、プレドニゾン*、(アザチオプリン：ステロイド静注群のみ)

評価項目：腎生着率、患者生存率、治療無効率、拒絶反応に対する治療効果、クレアチニン値推移、新たに発現した拒絶反応の治療の種類と回数、安全性

結果：移植腎生着及び患者生存

| 投与群 | MMF群 | ステロイド静注群 | 検定* |
|---------------|------------|------------|---------|
| 評価対象症例数 | 77 | 73 | |
| 移植腎生着及び患者生存例数 | 67 (87.0%) | 54 (74.0%) | p=0.081 |
| 移植腎喪失又は患者死亡例数 | 11 (14.3%) | 19 (26.0%) | |

*：Sequential Probability Ratio Test

投与後6ヵ月間の血清クレアチニン値の推移

| 投与群 | MMF群 (例数) | ステロイド静注群 (例数) |
|-------|----------------|----------------|
| 投与開始時 | 3.17±0.16 (76) | 3.32±0.18 (59) |
| 4週後 | 2.62±0.26 (72) | 3.27±0.26 (65) |
| 2ヵ月後 | 2.47±0.23 (69) | 2.66±0.24 (55) |
| 3ヵ月後 | 2.27±0.26 (68) | 2.61±0.27 (53) |
| 4ヵ月後 | 2.18±0.25 (66) | 2.54±0.28 (52) |
| 5ヵ月後 | 2.09±0.20 (64) | 2.49±0.21 (72) |
| 6ヵ月後 | 2.06±0.19 (62) | 2.47±0.19 (48) |

Mean±S.E. (mg/dL)

新たに発現した拒絶反応に対する治療

| 投与群 | MMF 群 | ステロイド静注群 |
|--------------|------------|------------|
| 評価対象症例数 | 77 | 73 |
| ステロイドパルス治療例数 | 13 (16.9%) | 13 (17.8%) |
| 1 回 | 10 (13.0%) | 10 (13.7%) |
| 2 回 | 3 (3.9%) | 3 (4.1%) |
| その他の治療剤治療例数 | 8 (10.4%) | 18 (24.7%) |
| OKT-3 | 5 (6.5%) | 14 (19.2%) |
| ATG | 2 (2.6%) | 4 (5.5%) |
| OKT-3 + ATG | 1 (1.3%) | 0 |

※国内未承認

腎移植における拒絶反応の抑制：米国第Ⅲ相試験⁵⁻⁷⁾

| 実施国 | アメリカ (ICM/MYCC1866) | | ヨーロッパ/カナダ /オーストラリア | | | ヨーロッパ | | | |
|-----------------|--|---------|-----------------------|---------------|---------|-------|---------|---------|------|
| MMF の用法 及び用量 | 2,000mg 及び 3,000mg 1 日 2 回に分け経口服用 | | | | | | | | |
| 基礎併用 免疫抑制剤 | シクロスポリン・ステロイド | | | | | | | | |
| 対照薬 | アザチオプリン (AZA) | | | アザチオプリン (AZA) | | | プラセボ | | |
| 症例数 | 499 | | | 503 | | | 491 | | |
| | MMF | | AZA | MMF | | AZA | MMF | | プラセボ |
| | 2,000mg | 3,000mg | | 2,000mg | 3,000mg | | 2,000mg | 3,000mg | |
| | 167 | 166 | 166 | 173 | 164 | 166 | 165 | 160 | 166 |
| 有効性評価 | 移植後 6 ヶ月間 1)治療失敗率 (生検による拒絶反応確認あるいは全ての理由による試験中止) 2)急性拒絶反応以外の試験中止 (死亡・移植腎機能廃絶を含めず) 3)拒絶反応発現率 移植後 12 ヶ月 1)生存率、2)移植腎生着率 | | | | | | | | |
| 結 果 | ICM/MYCC1866 : MMF 1 日 2,000mg 又は 3,000mg を CsA 及びコルチコステロイドの維持療法に組み合わせて 3 剤併用療法として投与するとき、MMF の代わりに AZA を用いた同様の療法に比較して、初回死体腎移植患者の急性拒絶反応の予防に有効性が高いことが示された。さらに、この 3 剤併用療法の有害事象プロフィールは許容できるものである。MMF の投与量 3,000mg は 2,000mg に比較して若干安全性に劣ると思われた。 ICM/MYCC023 : MMF の投与により、腎移植後の 6 ヶ月以内にみられる治療無効率が有意に低下し、急性移植片拒絶反応の発生率、重症度、及び治療回数にも臨床的に重要な減少がもたらされると考えられる。このような減少は 1 年間のフォローアップ期間を通して持続する。臨床的有益性は MMF 3,000mg が大きかったが、この投与量では消化管障害、侵食性サイトメガロウイルス感染症、及び悪性腫瘍の発生率がわずかに高かった。従って 2,000mg と 3,000mg の間の投与量が適切であると考えられた。 ICM/MYCC022 : MMF は、移植後の最初の 6 ヶ月間にみられる生検により確認された拒絶反応又はその他の治療失敗の発生率を有意に低下させ、十分な有効性を示した。投与量 3,000mg は若干安全性が低かった。 | | | | | | | | |

導入期のループス腎炎の治療：ALMS 試験（導入療法）⁸⁾

試験目的：導入期のループス腎炎患者に対するセルセプトの有効性及び安全性をシクロホスファミド静脈内投与と比較検討

試験方法：無作為化非盲検比較試験法

対象症例：12～75歳の Class III～Vのループス腎炎患者

MMFの用法及び用量：MMF群：1回500mgを1日2回から開始し、2週目に1回1,000mgを1日2回、3週目以降は1回1,500mgを1日2回^{*}、計24週間経口投与（有害事象等が認められた場合は2,000mg/日に減量可能）（185例）

シクロホスファミド静注群（IVC群）：500mg～1,000mg/m²/月、24週間静脈内投与（185例）

併用薬剤：プレドニゾン^{***}

評価項目：「尿蛋白/クレアチニン比の減少」^{*1}、「血清クレアチニンの安定化/改善」^{*2}、腎機能の完全寛解、全身の疾患活動性及び障害、安全性

^{*1}：ベースライン時尿蛋白/クレアチニン比（24時間蓄尿） ≥ 3 の患者の場合：尿蛋白/クレアチニン比 < 3 の減少

ベースライン時尿蛋白/クレアチニン比 < 3 の患者の場合：50%以上の尿蛋白/クレアチニン比の減少

^{*2}：血清クレアチニンの安定化/改善：血清クレアチニンの安定化（ベースラインに比べ $\pm 25\%$ ）又は改善

結果：有効性については、24週時点の治療反応例（「尿タンパク/クレアチニン比の減少」及び「血清クレアチニンの安定化/改善」）の割合はMMF群で56.2%（104/185例）、IVC群で53.0%（98/185例）と同程度であり、腎機能の完全寛解、全身の疾患活動性及び障害についても両群で同程度であった。

安全性については、有害事象の発現割合はMMF群で96.2%（177/184例）、IVC群で95.0%（171/180例）であった。主な有害事象として、感染症（MMF群：68.5%、IVC群：61.7%）及び消化器障害（MMF群：61.4%、IVC群：66.7%）が認められた。死亡例はMMF群で9例及びIVC群で5例（そのうち感染症による死亡はそれぞれ7例及び2例）に認められた。

※ループス腎炎の治療の場合の承認された用法及び用量は成人1回250mg～1,000mg1日2回（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1回150mg～600mg1日2回（年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする）である。

***国内未承認

維持期のループス腎炎の治療：ALMS 試験（維持療法）⁹⁾

試験目的：維持期のループス腎炎患者に対するセルセプトの有効性及び安全性をアザチオプリン経口投与と比較検討

試験方法：無作為化二重盲検比較試験法

対象症例：ALMS試験（導入療法）で治療反応が得られたループス腎炎患者

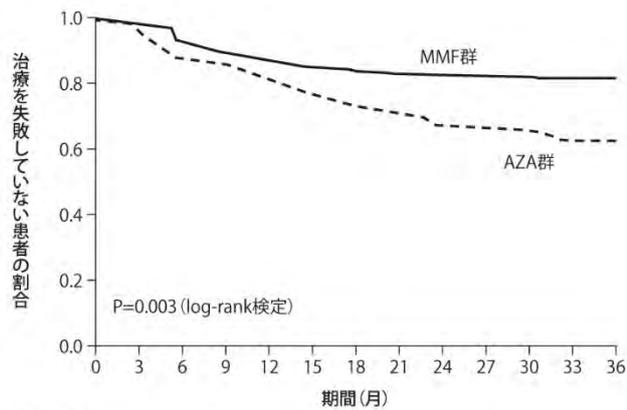
MMFの用法及び用量：MMF群：1回1,000mgを1日2回、36ヵ月間経口投与（116例）

アザチオプリン群（AZA群）：2mg/kgを1日1回、36ヵ月間経口投与（111例）

併用薬剤：プレドニゾン^{*}

評価項目：治療失敗（死亡、末期腎不全、血清クレアチニン値の2倍以上の上昇、再燃又はループス腎炎の救済治療）までの期間、治療失敗の各イベントまでの期間、安全性

結果：有効性については、治療失敗（死亡、末期腎不全、血清クレアチニン値の2倍以上の上昇、再燃又はループス腎炎の救済治療）までの期間は、MMF群がAZA群に対し有意に長かった（ハザード比0.44、95%信頼区間[0.25–0.77]、log-rank検定：p=0.003）。



| <リスク集合の大きさ> | |
|-------------|--|
| MMF群 | 116 109 101 92 88 87 82 79 78 75 74 72 |
| AZA群 | 111 101 88 81 77 70 64 61 58 56 52 51 |

治療失敗までの期間のKaplan-Meier 曲線

安全性については、有害事象の発現割合は、MMF 群で 98.3% (113/115 例)、AZA 群で 97.3% (108/111 例) であった。主な有害事象は感染症であり、MMF 群で 79.1% (91/115 例) 及び AZA 群で 78.4% (87/111 例) に認められ、そのうち重篤な感染症は MMF 群で 9.6% (11/115 例) 及び AZA 群で 11.7% (13/111 例) に認められた。死亡例は AZA 群で 1 例 (交通事故) に認められた。

※国内未承認

2) 安全性試験

<日本人における成績>

長期投与試験¹⁰⁾

試験目的：急性拒絶反応の抑制前期第Ⅱ相試験、難治性拒絶反応の治療第Ⅱ相試験を完了した患者に対する長期経口投与時の安全性及び移植腎の予後の検討

対象症例：「腎移植、急性拒絶反応の抑制：前期第Ⅱ相試験」及び「腎移植、難治性拒絶反応の治療：第Ⅱ相試験」を完了した患者

登録症例は全部で 66 症例 (急性拒絶反応の抑制群 n=36、難治性拒絶反応の治療群 n=29、治験外提供 1 症例<解析対象外症例>)

投与量・方法：原則として先行試験の用量を継続投与するが、担当医師の判断により投与量の変更可。1 日 1,000~4,000mg※を 2 回に分けて経口投与

試験方法：オープン試験法

併用薬剤：シクロスポリン、ステロイド

評価項目：移植腎の予後 (移植腎生着率、血清クレアチニン値)、安全性

結 果：抑制群では試験移行後、死亡例が 1 例認められ (因果関係無し)、生存率は 97.1%、試験終了時 (最長 7.4 年：起算日は腎移植日) の累積生着率は 83.5%、試験移行後の拒絶反応発現率は 8.8% (3/34 例;5 件) であった。副作用発現率は 83.3% (30/36 例;454 件) であり、副作用による投与中止率は 22.2% (8/36 例) であった。治療群では試験移行後の死亡例は無く、生存率は 100%、試験終了時 (最長 6.1 年：起算日は初回投与日) の累積生着率は 72.7%、試験移行後の拒絶反応発現率は 40.0% (8/20 例;8 件) であった。副作用発現率は 89.7% (26/29 例;428 件) であり、副作用による投与中止率は 6.9% (2/29 例) であった。

※腎移植後の難治性拒絶反応の治療の場合の承認された用法及び用量は 1 回 1,500mg 1 日 2 回、腎移植における拒絶反応の抑制の場合は 1 回 1,000mg 1 日 2 回 (年齢、症状により適宜増減するが、1 日 3,000mg を上限とする) である。(重度慢性腎不全患者では 1 回 1,000mg まで)

(5) 患者・病態別試験

「Ⅶ-9-2) 血液透析」参照 (腎機能低下患者での薬物動態)

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

<カプセル>

①腎移植

a. 使用成績調査

調査期間：1999年12月～2009年9月

調査方式：全例調査

解析対象症例数：安全性解析対象症例数 371 例

有効性解析対象症例数 72 例 (使用理由が「腎移植後の難治性拒絶反応の治療」の症例)

安全性：安全性解析対象症例における副作用発現症例率は 51.8% (192/371 例)、発現件数は 370 件であった。主な副作用は、器官別大分類別では、「胃腸障害」22.1% (82/371 例)、「感染症及び寄生虫症」15.6% (58/371 例)、「臨床検査」15.1% (56/371 例)、「血液及びリンパ系障害」11.9% (44/371 例) であった。副作用の種類 (発現症例率 5%以上) では、「下痢」61 例、「貧血」35 例、「白血球数減少」31 例、「サイトメガロウイルス感染」28 例等であった。重篤な副作用は 74 例認められ、主なものは、「貧血」17 例、「サイトメガロウイルス感染」13 例、「下痢」8 例、「白血球数減少」7 例であった。
本剤の投与期間、観察期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現症例率は承認時までの臨床試験における発現症例率 78.3% (220/281 例) を上回ることはなかった。

「Ⅷ-8. 副作用」参照

有効性：有効性に関する主要評価項目「治療効果」について、難治性拒絶反応に対する治療効果に関する後期第Ⅱ相臨床試験と同様に、担当医師により、「著効 (拒絶反応が寛解した場合)、有効 (拒絶反応が軽快した場合)、やや有効 (拒絶反応の進行が抑えられた場合)、無効 (拒絶反応の進行が抑えられなかった場合)、判定不能」の 4 段階 5 区分にて評価された。後期第Ⅱ相臨床試験における「有効」症例の定義は「著効、有効」であったが、使用実態下では難治性拒絶反応の進行が抑えられたことも有効であると考え、「著効、有効、やや有効」と評価された症例を「有効」症例、「無効」と評価された症例を「無効」症例とし、有効症例率が検討された。なお、判定不能症例は有効症例率の検討から除外された。

有効性評価項目における集計結果は以下のとおりであった。

| 評価項目 | 集計結果 | 使用成績調査 | 後期第Ⅱ相試験(参考) |
|----------------|--------------------------------------|------------------|-----------------|
| 治療効果 | 有効 (「著効・有効・やや有効」) 症例率 | 72.5% (50/69 例) | — |
| | 「著効・有効」症例率 | 55.1% (38/69 例) | — |
| | 承認時までの試験との背景の差を考慮した集団*における「著効・有効」症例率 | 72.2% (26/36 例) | 69.2% (18/26 例) |
| 本剤投与中の拒絶反応の再発率 | 有効性解析対象症例全例における再発率 | 27.8% (20/72 例) | — |
| | 治療効果が「著効又は有効」症例における再発率 | 13.2% (5/38 例) | 15.4% (4/26 例) |
| 移植腎生着 | 生着率 | 88.9% (64/72 例) | 88.5% (23/26 例) |
| 生存 | 生存率 | 100.0% (72/72 例) | — |

*：承認時までの試験との背景の差を考慮し「本調査における 20 歳以上かつ拒絶反応発現日から本剤投与開始までの期間が 0 日から 22 日」の症例における「著効・有効」症例率を算出した。

特別な背景を有する患者：

- ・妊産婦

本剤が投与された症例は収集されなかった。なお、本剤投与時には妊娠していなかったが、本

剤投与後に妊娠した症例が 1 例あった。本剤投与中の拒絶反応の発現はなく、観察終了時点で移植腎は生着し、生存していた。

- ・小児（15 歳未満）
小児の副作用発現症例率は 45.2%（14/31 例）であり、成人の副作用発現症例率 52.6%（174/331 例）より低い傾向を示した。また、有効性解析対象症例 4 例中 1 例が無効であった。
- ・高齢者（65 歳以上）
本剤の使用理由が「腎移植後の難治性拒絶反応の治療」に対する高齢者への使用例はなかった。安全性解析対象症例として収集された高齢者 9 例中 4 例に副作用が発現した。高齢者に発現した副作用は全て「使用上の注意」から予測可能であった。
- ・肝機能障害を有する患者
「有」8 例中 7 例に副作用が発現した。「有」に認められた副作用は全て「使用上の注意」から予測可能であった。また、有効性解析対象症例 3 例中 1 例が無効であった。
- ・腎機能障害を有する患者
安全性解析対象症例として収集された「有」の副作用発現症例率は 57.1%（8/14 例）であり、「無」の副作用発現症例率 52.4%（184/351 例）と差はなかった。

b. 特定使用成績調査*（長期使用に関する調査）

*：特別調査として実施

調査期間：2001 年 4 月～2008 年 7 月

観察期間：5 年間

対象：

- ・対象 1：「腎移植後の難治性拒絶反応の治療」の使用成績調査において本剤を継続して使用している症例
- ・対象 2：「腎移植における拒絶反応の抑制」に対して新規に使用した症例
- ・対象 3：承認時までの臨床試験から継続して使用している症例

解析対象症例数：

- ・対象 1：安全性解析対象症例数 10 例 有効性解析対象症例数 10 例
- ・対象 2：安全性解析対象症例数 426 例 有効性解析対象症例数 410 例
- ・対象 3：安全性解析対象症例数 60 例 有効性解析対象症例数 60 例

安全性：

- ・対象 1：副作用は 1 例に重篤な「エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害」1 件が発現した。
- ・対象 2：副作用の発現症例率は 65.3%（278/426 例）であった。本調査において発現した主な副作用の種類は、「サイトメガロウイルス感染」89 例、「下痢」52 例、「白血球数減少」32 例、「貧血」24 例であり、「使用上の注意」から予測できない主な副作用は「不正子宮出血」2 件であった。
投与期間別の副作用発現症例率は、以下のとおりであった。

| 投与期間 | 副作用発現症例率 |
|-----------------|-------------------|
| 投与開始から 180 日以内 | 54.0% (228/422 例) |
| 投与 180 日後～1 年以内 | 13.2% (45/342 例) |
| 投与 1 年後～2 年以内 | 16.5% (54/327 例) |
| 投与 2 年後～3 年以内 | 12.5% (38/305 例) |
| 投与 3 年後～4 年以内 | 6.8% (19/278 例) |
| 投与 4 年後～5 年以内 | 6.2% (14/226 例) |
| 投与 5 年を超える期間 | 0.6% (1/177 例) |

- ・対象 3：長期投与試験から継続して本剤を投与されている 22 例中、副作用は 13 例に発現し、「使用上の注意」から予測できない副作用は「痔核」1 件であった。腎移植後における急性拒絶反応の抑制に関する第Ⅲ相試験から継続して本剤を投与されている 38 例中、副作用は 4 例に発現し、全て「使用上の注意」から予測可能であった。

有効性：有効性の評価項目は、「拒絶反応の発現率」、「生存の有無」及び「移植腎生着の有無」とされた。ただし、「対象 1」及び「対象 3」は、本調査に登録されるまでの期間の観察データを収集していないことから、「生存の有無」及び「移植腎生着の有無」が評価された。

- ・対象 1：移植腎廃絶症例は 2 例であった。1 例は副作用処置のため移植腎を摘出した症例であり、他の 1 例は慢性拒絶反応により廃絶した症例であった。死亡例はなかった。
- ・対象 2：観察期間中の「拒絶反応発現率」は 27.3% (112/410 例)、発現件数は 168 件であった。本剤投与期間中の「拒絶反応発現率」は 26.8% (110/410 例)、発現件数は 165 件であった。本剤投与期間中、拒絶反応発現率が高かったのは移植日から 6 ヶ月以内であり、拒絶反応の程度は軽度が最多であった。拒絶反応発現時の本剤の投与量と拒絶反応発現との関連は認められなかった。
「生存率」は 97.3% (399/410 例) であった。死亡例発生率が高かったのは移植日から 6 ヶ月以内であった。拒絶反応の発現あるいは原疾患の再発による死亡例はなかった。死亡例 11 例中、死因と本剤との関連性が否定できなかった症例は 5 例であった。
「生着率」は 93.7% (384/410 例) であった。移植日からの期間別機能廃絶症例発生率が最も高かったのは、移植日から 6 ヶ月以内であった。

カプランマイヤー法による拒絶反応発現率（本剤投与期間中）、生存率、生着率

| 移植後 | 6 ヶ月 | 1 年 | 2 年 | 3 年 | 4 年 | 5 年 |
|-------------|------|------|------|------|------|------|
| 拒絶反応発現率 (%) | 19.6 | 22.4 | 25.2 | 28.9 | 31.0 | 31.5 |
| 生存率 (%) | 98.7 | 98.1 | 97.8 | 97.5 | 96.7 | 96.7 |
| 生着率 (%) | 97.8 | 96.9 | 96.0 | 94.4 | 92.4 | 91.9 |

- ・対象 3：長期投与試験から継続して本剤を投与されている 22 例中、移植腎廃絶症例は 1 例であった。本症例は重篤な副作用の処置のため本剤投与を中止し、中止 10 日後に機能廃絶した。
腎移植後における急性拒絶反応の抑制に関する第Ⅲ相試験から継続して本剤を投与されている 38 例中、移植腎廃絶症例は 1 例であった。本症例は中等度の拒絶反応発現後、機能廃絶した。
両試験の継続症例ともに死亡例はなかった。

特別な背景を有する患者：特定使用成績調査として収集した「対象 2」の症例より抽出し、安全性及び有効性が検討された（妊産婦は該当症例なし）。

- ・小児（15 歳未満）
小児の副作用発現症例率は 57.5% (23/40 例) であり、成人の副作用の発現症例率 67.1% (253/377 例) より低い値であった。小児に発現した副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない副作用は「褥瘡性潰瘍」、「耳下腺腫大」各 1 件であった。「褥瘡性潰瘍」は重篤で、本剤休薬にて軽快し、本剤以外に合併症である脊髄炎の影響があった。また、「拒絶反応発現率」は小児 52.5% (21/40 例) が成人（15 歳以上 65 歳未満）23.9% (87/364 例) より高値であった。しかし、小児の方が「拒絶反応発現率」が高かった理由は不明であった。
- ・高齢者（65 歳以上）
高齢者 6 例中 1 例に副作用が発現した。副作用は「肺炎」、「肺梗塞」各 2 件発現し、何れも重篤であった。「肺梗塞」は「使用上の注意」から予測できない副作用であったが、転帰は軽快であった。本剤以外の被疑薬はシクロスポリン、メチルプレドニゾロンであった。高齢者 6 例中 2 例に拒絶反応が発現した。2 例とも拒絶反応の程度は軽度であり、うち 1 例は移植腎廃絶に至ったものの無機能腎であった。
- ・肝機能障害を有する患者
「有」5 例中 4 例に副作用が発現した。「使用上の注意」から予測できない副作用は「褥瘡性潰瘍」1 件で小児の項で述べた副作用と同一であった。「有」5 例中 1 例で拒絶反応が発現した。無効例は小児で、ドナーは親であり、初回 ABO 血液型不適合移植であった。拒絶反応発現時の本剤投与量は 500mg で、拒絶反応の程度は軽度であり、移植腎は生着していた。
- ・腎機能障害を有する患者
「有」の副作用の発現症例率は 50.0% (8/16 例) であった。「有」に認められた副作用は全て「使用上の注意」から予測可能であった。「有」の「拒絶反応発現率」は 18.8% (3/16 例) であった。

②心移植：使用成績調査

調査期間：2004年1月～2012年6月

調査方式：全例調査

解析対象症例数：安全性解析対象症例数 70 例

有効性解析対象症例数 69 例（調査期間外投与症例 15 例、調査期間内に本剤の投与が開始された症例 54 例^{*}）

※内訳

①使用理由が「移植後初回治療」であり、本剤の投与開始日が移植前 30 日以内かつ移植後 90 日以内である症例（以下、有効性解析対象症例（初回治療症例））25 例

②使用理由が「移植後初回治療」以外である症例（以下、有効性解析対象症例（初回治療以外症例））14 例

③使用理由が「移植後初回治療」であったが、投与開始日が移植 31 日以前あるいは移植後 91 日以降であった症例 14 例

④移植日から投与開始日までの日数が算出不能であった症例 1 例

安全性：安全性解析対象症例における副作用発現症例率は 64.3%（45/70 例）、発現件数は 154 件であった。発現した主な副作用は、白血球数減少 30.0%（21/70 例）、下痢 14.3%（10/70 例）、帯状疱疹、肺炎が各 7.1%（5/70 例）、気管支炎、鼻咽頭炎、発熱、血中免疫グロブリン G 減少、好中球数減少が各 5.7%（4/70 例）であった。

国内における臨床試験が実施されておらず、本調査における副作用発現率を承認時までの試験と比較することはできなかったが、当該効能又は効果承認時の海外臨床試験（MYCS1864 試験）¹¹⁾における因果関係が否定できない有害事象の発現率は 84.8%（245/289 例）であり、この成績と比較して副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。

安全性解析対象症例における本調査の観察期間の平均値は 1643.3 日、観察期間の中央値は 1826.0 日であった。

有効性：「有効性解析対象症例（初回治療症例）」「有効性解析対象症例（初回治療以外症例）」について「拒絶反応の抑制（有効：観察期間中に拒絶反応なし 無効：拒絶反応あり）」を主要評価項目として評価した。

有効性解析対象症例（初回治療症例）の拒絶反応解析除外症例 2 例を除いた 23 例における拒絶反応発現率は 52.2%（12/23 例）であった。本剤投与開始日からの期間別拒絶反応発現状況は、拒絶反応を発現した 12 例のうち、5 例が本剤投与開始から 3 ヶ月までに、3 例が本剤投与開始から 1 年以上 2 年未満、2 例が本剤投与開始から 2 年以上 3 年未満、2 例が本剤投与開始から 3 年以上 4 年未満に発現し、本剤投与開始から 4 年以降には初発の拒絶反応発現症例はなかった。投与開始後 5 年時点、移植後 5 年時点における拒絶反応発現率は、共に 54.8%であった。再移植例及び死亡例はなかった。承認時の海外臨床試験（MYCS1864 試験）¹¹⁾における移植後 3 年以内の死亡又は再移植の割合は 11.8%（34/289 例）であり、承認時までの試験の有効性を下回ることはないと思われた。

有効性解析対象症例（初回治療以外症例）14 例の拒絶反応発現率は 7.1%（1/14 例）であった。再移植例及び死亡例はなかった。

特別な背景を有する患者：使用成績調査として収集された症例より抽出し、安全性及び有効性を検討した（高齢者（65 歳以上）、肝機能障害を有する患者及び妊産婦は該当症例なし）。

・小児（15 歳未満）

小児症例の副作用発現率は 63.6%（7/11 例）で、小児以外症例の副作用発現率 64.4%（38/59 例）との間に有意差は認められなかった（ $p=0.9609$ ； χ^2 検定）。

有効性については、有効性解析対象症例（初回治療症例）の小児症例では拒絶反応は認められなかった（0/1 例）。

・腎機能障害を有する患者

腎機能障害の有無が「不明・未記載」であった 3 例を除いた 67 例中、腎機能障害を有する患者の副作用発現率は 53.8%（7/13 例）で、腎機能障害を有しない患者の副作用発現率 68.5%（37/54 例）との間に有意差は認められなかった（ $p=0.3171$ ； χ^2 検定）。

有効性解析対象症例（初回治療症例）の有効性については、腎機能障害を有する患者の拒絶反応発現率は66.7%（2/3例）であり、腎機能障害を有しない患者の拒絶反応発現率50.0%（10/20例）との間に有意差は認められなかった（ $p=0.5899$ ； χ^2 検定）。

③肝移植：使用成績調査

調査期間：2004年1月～2012年6月

調査方式：全例調査

解析対象症例数：安全性解析対象症例数 338例

有効性解析対象症例数 336例（調査期間外投与症例 15例、調査期間内に本剤の投与が開始された症例 321例^{*}）

※内訳

①使用理由が「移植後初回治療」であり、本剤の投与開始日が移植前30日以内かつ移植後90日以内である症例（以下、有効性解析対象症例（初回治療症例））107例

②使用理由が「移植後初回治療」以外である症例（以下、有効性解析対象症例（初回治療以外症例））212例

③使用理由が「移植後初回治療」であったが、投与開始日が移植31日以前あるいは移植後91日以降であった症例2例

安全性：安全性解析対象症例における副作用発現症例率は52.4%（177/338例）、発現件数は298件であった。発現した主な副作用は、サイトメガロウイルス感染13.9%（47/338例）、白血球数減少9.2%（31/338例）、下痢5.3%（18/338例）であった。

副作用の発現時期について検討を行い、副作用の発現時期毎の重複を含む全副作用315件のうち、本剤投与開始後1ヵ月未満に147件、1ヵ月以上3ヵ月未満までに63件、3ヵ月以上6ヵ月未満までに43件、6ヵ月以上1年未満までに27件の副作用が発現し、その後も投与開始後5年までのいずれの期間においても、副作用の発現が認められた。副作用毎の発現時期については、サイトメガロウイルス感染は本剤投与開始後3ヵ月までに全54件中48件、白血球数減少は本剤投与開始9ヵ月までに全35件中32件、下痢は本剤投与開始後6ヵ月までに全19件中14件が発現していた。他の副作用については、特徴的な傾向は認められなかった。

安全性解析対象症例338例から、本剤投与終了日が不明のために観察期間を算出できなかった1例を除いた337例における観察期間の平均値は373.4日、観察期間の中央値は155.0日であった。

有効性：「有効性解析対象症例（初回治療症例）」「有効性解析対象症例（初回治療以外症例）」について「拒絶反応の抑制（有効：観察期間中に拒絶反応なし 無効：拒絶反応あり）」を主要評価項目として評価した。

有効性解析対象症例（初回治療症例）の拒絶反応解析除外症例1例を除いた106例における拒絶反応発現率は29.2%（31/106例）であった。当該効能又は効果承認時の海外臨床試験（MYCS2646試験）¹²における、「生検で確認し治療した拒絶反応を少なくとも1回（あるいは死亡／再移植）経験した症例」の割合は、48.9%（136/278例）であり、承認時までの試験の有効性を下回ることはいわなかった。本剤投与開始日からの期間別拒絶反応発現状況は、拒絶反応を発現した31例のうち、21例が本剤投与開始から1ヵ月までに、5例が本剤投与開始から1ヵ月以上3ヵ月未満、2例が本剤投与開始から3ヵ月以上6ヵ月未満に発現した。拒絶反応発現率は、投与開始後5年時点で56.0%、移植後5年時点で55.9%であった。再移植例はなく、死亡率は17.8%（19/107例）であった。本剤投与開始日からの期間別死亡例発生状況は、死亡した19例のうち、8例が本剤投与開始から3ヵ月までに、4例が本剤投与開始から3ヵ月以上9ヵ月未満、5例が本剤投与開始から1年以上2年未満、2例が本剤投与開始から2年以上3年未満に死亡し、本剤投与開始から3年以降には死亡例はなかった。生存率は、投与開始後5年時点で75.5%、移植後5年時点で75.4%であった。

有効性解析対象症例（初回治療以外症例）212例の拒絶反応発現率は16.0%（34/212例）であった。再移植率は1.4%（3/212例）、死亡率は9.0%（19/212例）であった。

特別な背景を有する患者：使用成績調査として収集された症例より抽出し、安全性及び有効性を検討した（妊産婦は該当症例なし）。

・小児（15歳未満）

小児症例の副作用発現率は57.4%（35/61例）で、小児以外症例の副作用発現率51.3%（142/277例）との間に有意差は認められなかった（ $p=0.3867$ ； χ^2 検定）。

有効性解析対象症例（初回治療症例）の有効性については、小児症例の拒絶反応発現率は42.9%（3/7例）であり、小児以外症例の拒絶反応発現率は28.3%（28/99例）との間に有意差は認められなかった（ $p=0.4126$ ； χ^2 検定）。小児症例の再移植例及び死亡例はなかった。

有効性解析対象症例（初回治療以外症例）の有効性については、小児症例の拒絶反応発現率は24.5%（13/53例）であり、小児以外症例の拒絶反応発現率13.2%（21/159例）との間に有意差は認められなかった（ $p=0.0517$ ； χ^2 検定）。小児症例の再移植率は3.8%（2/53例）、死亡率は9.4%（5/53例）であった。

・高齢者（65歳以上）

高齢者症例の副作用発現率は50.0%（8/16例）で、高齢者以外症例の副作用発現率52.5%（169/322例）との間に有意差は認められなかった（ $p=0.8460$ ； χ^2 検定）。

有効性解析対象症例（初回治療症例）の有効性については、高齢者症例5例の拒絶反応の発現はなく、高齢者以外症例の拒絶反応発現率は30.7%（31/101例）との間に有意差は認められなかった（ $p=0.1408$ ； χ^2 検定）。高齢者の再移植例はなく、高齢者症例の死亡率は20.0%（1/5例）であった。

有効性解析対象症例（初回治療以外症例）の有効性については、高齢者症例8例の拒絶反応の発現はなく、高齢者以外症例の拒絶反応発現率16.7%（34/204例）との間に有意差は認められなかった（ $p=0.2076$ ； χ^2 検定）。高齢者の再移植例はなかった。高齢者症例の死亡率は25.0%（2/8例）であった。

・腎機能障害を有する患者

腎機能障害の有無が「不明・未記載」であった3例を除いた335例中、腎機能障害を有する患者の副作用発現率は52.9%（9/17例）で、腎機能障害を有しない患者の副作用発現率52.5%（167/318例）との間に有意差は認められなかった（ $p=0.9726$ ； χ^2 検定）。

有効性解析対象症例（初回治療症例）の有効性については、腎機能障害を有する患者の拒絶反応発現率は20.0%（2/10例）であり、腎機能障害を有しない患者の拒絶反応発現率30.2%（29/96例）との間に有意差は認められなかった（ $p=0.4994$ ； χ^2 検定）。腎機能障害を有する患者の再移植例はなかった。腎機能障害を有する患者10例の死亡率は20.0%（2/10例）であった。

・肝機能障害を有する患者

肝機能障害の有無が「不明・未記載」であった3例を除いた13例中、肝機能障害を有する患者の副作用発現率は46.2%（6/13例）で、肝機能障害を有しない患者の副作用発現率52.8%（170/322例）との間に有意差は認められなかった（ $p=0.6382$ ； χ^2 検定）。

有効性解析対象症例（初回治療症例）の有効性については、有効性解析対象症例（初回治療例）で肝機能障害を有する患者はなかった。

有効性解析対象症例（初回治療以外症例）の有効性については、肝機能障害を有する患者の拒絶反応発現率は16.7%（2/12例）であり、肝機能障害を有しない患者の拒絶反応発現率16.2%（32/198例）との間に有意差は認められなかった（ $p=0.9632$ ； χ^2 検定）。肝機能障害を有する患者の再移植例はなかった。肝機能障害を有する患者12例の死亡率は41.7%（5/12例）であった。

④肺移植：特別調査

調査期間：2003年10月～2012年6月

調査方式：全例調査

解析対象症例数：安全性解析対象症例数64例

有効性解析対象症例数64例（調査期間外投与症例22例、調査期間内に本剤の投与が開始された症例42例*）

※内訳

①本剤の投与開始日が移植前30日以内かつ移植後90日以内である症例（以

下、有効性解析対象症例（初回治療症例）40例

②投与開始日が移植31日以前あるいは移植後91日以降であった症例（以下、有効性解析対象症例（初回治療以外症例））2例

安全性：安全性解析対象症例における副作用発現症例率は67.2%（43/64例）、発現件数は101件であった。発現した主な副作用は、下痢20.3%（13/64例）、肺炎14.1%（9/64例）、サイトメガロウイルス血症、白血球数減少各9.4%（6/64例）、サイトメガロウイルス感染6.3%（4/64例）であった。

副作用の発現時期については、副作用の時期毎の重複を含む全副作用127件のうち、本剤投与開始後1ヵ月未満に34件、1ヵ月以上3ヵ月未満までに14件、3ヵ月以上6ヵ月未満までに7件、6ヵ月以上1年未満までに12件の副作用が発現し、その後も投与開始後5年までのいずれの期間においても、副作用の発現が認められた。副作用毎の発現時期については、器官別大分類「感染症および寄生虫症」は本剤投与開始後1年までに全45件中26件が発現していた。肺炎は本剤投与開始後1年までに全12件中6件、下痢は本剤投与開始後1年までに全16件中8件発現し、本剤投与開始後1年以降も発現が認められていた。他の副作用については、特徴的な傾向は認められなかった。

安全性解析対象症例における観察期間の平均値は1436.0日、観察期間の中央値は1827.0日であった。

有効性：「有効性解析対象症例（初回治療症例）」「有効性解析対象症例（初回治療以外症例）」について「拒絶反応の抑制（有効：観察期間中に拒絶反応なし 無効：拒絶反応あり）」を主要評価項目として評価した。

有効性解析対象症例（初回治療症例）の拒絶反応発現率は42.5%（17/40例）であった。本剤投与開始日から拒絶反応初発発現までの期間を検討した結果、拒絶反応を発現した17例から拒絶反応初発発現までの期間が不明の1例を除いた16例中15例が本剤投与開始から1ヵ月までに、1例が本剤投与開始から1年以上2年未満に発現し、本剤投与開始から2年以降には初発の拒絶反応発現症例はなかった。拒絶反応発現率は、投与開始後5年時点で43.6%、移植後5年時点で42.9%であり、死亡率は25.0%（10/40例）であった。死亡した10例のうち、3例が本剤投与開始から1ヵ月までに、5例が本剤投与開始から1ヵ月以上1年未満、2例が本剤投与開始から1年以上2年未満に死亡し、本剤投与開始から2年以降には死亡例はなかった。生存率は投与開始後6ヵ月時点で85.0%、5年時点で74.7%、移植後6ヵ月時点で85.0%、5年時点で74.7%であった。

特別な背景を有する患者：特別調査として収集された症例より抽出し、安全性及び有効性を検討した（高齢者（65歳以上）、肝機能障害を有する患者、妊産婦は該当症例なし）。

・小児（15歳未満）

年齢が「不明・未記載」であった1例を除いた63例のうち、小児症例の副作用発現率は66.7%（4/6例）で、小児以外症例の副作用発現率68.4%（39/57例）との間に有意差は認められなかった（ $p=0.9300$ ； χ^2 検定）。

有効性解析対象症例（初回治療症例）の有効性については、小児症例の拒絶反応発現率は75.0%（3/4例）であり、小児以外症例の拒絶反応発現率は38.9%（14/36例）との間に有意差は認められなかった（ $p=0.1657$ ； χ^2 検定）。小児症例の死亡率は25.0%（1/4例）であった。

・腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する患者の副作用発現率は100.0%（3/3例）で、腎機能障害を有しない患者の副作用発現率65.6%（40/61例）との間に有意差は認められなかった（ $p=0.2150$ ； χ^2 検定）。有効性解析対象症例（初回治療症例）の有効性については、腎機能障害を有する患者の拒絶反応発現率は100.0%（1/1例）であり、腎機能障害を有しない患者の拒絶反応発現率41.0%（16/39例）との間に有意差は認められなかった（ $p=0.2388$ ； χ^2 検定）。腎機能障害を有する患者1例は死亡例であった。

⑤脾移植：特定使用成績調査

調査期間：2005年4月～2012年6月

調査方式：全例調査

解析対象症例数：安全性解析対象症例数60例

有効性解析対象症例数 52 例（調査期間外投与症例 12 例、調査期間内に本剤の投与が開始された症例 40 例※）

※内訳

①使用理由が「手術直後から投与開始」であり、本剤の投与開始日が移植前 30 日以内かつ移植後 90 日以内である症例（以下、有効性解析対象症例（初回治療症例））37 例

②使用理由が「手術直後から投与開始」以外である症例（以下、有効性解析対象症例（初回治療以外症例））2 例

③使用理由が「手術直後から投与開始」であったが、投与開始日が移植 31 日以前あるいは移植後 91 日以降であった症例 1 例

安全性：安全性解析対象症例における副作用発現症例率は 58.3%（35/60 例）、発現件数は 87 件であった。発現した主な副作用は、サイトメガロウイルス感染 15.0%（9/60 例）、貧血 13.3%（8/60 例）、下痢 11.7%（7/60 例）、尿路感染 8.3%（5/60 例）、移植後リンパ増殖性障害 6.7%（4/60 例）、帯状疱疹、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、嘔吐各 5.0%（3/60 例）であった。

副作用の発現時期については、副作用の時期毎の重複を含む全副作用 103 件のうち、本剤投与開始後 1 年未満に 59 件、1 年以上 2 年未満までに 27 件の副作用が発現し、その後も投与開始後 5 年までのいずれの期間においても、副作用の発現が認められた。副作用毎の発現時期については、器官別大分類「感染症および寄生虫症」は本剤投与開始後 2 年までに全 45 件中 43 件が発現していた。サイトメガロウイルス感染は本剤投与開始後 9 ヶ月までに全 11 件中 10 件、貧血は本剤投与開始後 9 ヶ月までに全 9 件中 6 件、下痢は本剤投与開始後 9 ヶ月までに全 8 件中 5 件が発現していた。他の副作用については、特徴的な傾向は認められなかった。

安全性解析対象症例における観察期間の平均値は 1189.9 日、観察期間の中央値は 1332.0 日であった。

有効性：「有効性解析対象症例（初回治療症例）」「有効性解析対象症例（初回治療以外症例）」について「拒絶反応の抑制（有効：観察期間中に拒絶反応なし 無効：拒絶反応あり）」を主要評価項目として評価した。

有効性解析対象症例（初回治療症例）の拒絶反応発現率は 51.4%（19/37 例）であった。本剤投与開始日からの期間別拒絶反応発現状況は、拒絶反応を発現した 19 例のうち、14 例が本剤投与開始から 1 年までに、4 例が本剤投与開始から 1 年以上 2 年未満、1 例が本剤投与開始から 2 年以上 3 年未満に発現し、本剤投与開始から 3 年以降には、初発の拒絶反応発現症例はなかった。拒絶反応発現率は、投与開始後 5 年時点、移植後 5 年時点で共に 56.1%であった。機能廃絶率は 8.1%（3/37 例）であった。本剤投与開始日からの期間別の機能廃絶状況は、機能廃絶した 3 例のうち、2 例が本剤投与開始から 1 ヶ月以内に、1 例が本剤投与開始から 2 年以上 3 年未満に廃絶し、本剤投与開始から 3 年以降には、初発の機能廃絶例はなかった。生着率は、投与開始後 5 年時点、移植後 5 年時点で共に 90.8%であった。生存率は、投与開始後 5 年時点、移植後 5 年時点で共に 97.0%であった。

有効性解析対象症例（初回治療以外症例）2 例に、拒絶反応発現症例、機能廃絶例及び死亡例はなかった。

特別な背景を有する患者：特別調査として収集された症例より抽出し、安全性及び有効性を検討した（小児（15 歳未満）、高齢者（65 歳以上）、肝機能障害を有する患者は該当症例なし）。

・妊産婦

女性患者 37 例中妊娠有は 1 例で、本剤投与開始約 2 年後に妊娠希望のため本剤投与を中止し本剤投与中止約 20 ヶ月後に本剤の投与が再開されたが、副作用の発現は無く、出産にも特に問題は認められなかった。

・腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する患者の副作用発現率は 60.0%（30/50 例）で、腎機能障害を有しない患者の副作用発現率 50.0%（5/10 例）との間に有意差は認められなかった（ $p=0.5581$ ； χ^2 検定）。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他

臨床効果

①腎移植後の難治性拒絶反応の治療

<日本人における成績>

国内第Ⅱ相試験¹³⁾

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) |

<外国人における成績>

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

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

<日本人における成績>

国内第Ⅲ相試験 (成人)¹⁴⁾

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験比較試験において、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) |

国内臨床試験 (小児)¹⁵⁾

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 ヶ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

〈外国人における成績〉¹¹⁾

海外第Ⅲ相試験

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。

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 ヶ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

〈外国人における成績〉¹²⁾

海外第Ⅲ相試験

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。

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 ヶ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

〈外国人における成績〉

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。

⑥膵移植における拒絶反応の抑制

〈外国人における成績〉

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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アザチオプリン、ミズリビン、シクロスポリン、タクロリムス水和物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ミコフェノール酸 モフェチル (MMF) は、生体内で速やかにミコフェノール酸 (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 を枯渇し、DNA 合成を抑制する²⁷⁻³⁰)。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^{27,31})。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^{27,28})。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

A. *de novo* 系合成経路の選択的阻害作用^{32,33})

プリン生合成の *de novo* 系における律速酵素であるイノシンモノホスフェイト脱水素酵素 (IMPDH) と、グアノシンモノホスフェイト合成酵素 (GMPS) に対する MPA の阻害作用を検討した。その結果、IMPDH に対する MPA の 50% 阻害濃度は 25nM、GMPS に対する MPA の阻害定数 (Ki 値) は 80nM であった。

また、ヒト IMPDH のアイソザイムである I 型と II 型に対する MPA の作用を検討した結果、MPA は II 型に対し、I 型の約 5 倍の阻害作用を示した。

IMPDH および GMPS に対する MPA の阻害作用

| | MPA 濃度 |
|-----------------------------|--------|
| IMPDH に対する IC ₅₀ | 25nM |
| GMPS に対する Ki 値 | 80nM |

IMPDH イソ酵素に対する MPA の阻害作用

| アイソザイム | MPA 濃度 |
|--------|----------|
| I 型 | 33±0.8nM |
| II 型 | 7±0.6nM |

B. 免疫薬理作用

1) リンパ球増殖反応の選択的抑制作用

① ヒト末梢血リンパ球の増殖反応 (*in vitro*)³⁴)

各種マイトジェン [Phytohaemagglutinin (PHA)、pokeweed mitogen (PWM)、*Staphylococcus* protein A-sepharose (SPAS)、Con A] で刺激培養したヒト末梢血リンパ球 (T 及び B リンパ球) の増殖反応に及ぼすミコフェノール酸 (10^{-8} ~ 10^{-6} M) の影響を、DNA への ³H-TdR の取り込みを指標に検討した。

MPA は、各種マイトジェン刺激したヒト T 及び B リンパ球の増殖を濃度依存的に抑制し、その IC₅₀ 値は 30~80nM であった。

ヒト末梢血リンパ球における増殖抑制作用

| マイトジェン | IC ₅₀ (nM) |
|---|-----------------------|
| Phytohaemagglutinin | 40~60 |
| Pokeweed mitogen | 30~50 |
| <i>Staphylococcus</i> protein A-sepharose | 40 |
| Concanavalin A | 80 |

n=1~2

② ヒト脾臓細胞の増殖反応 (*in vitro*)^{31,35})

PWM 添加ヒト脾臓細胞の増殖に及ぼす MMF (10^{-12} ~ 10^{-5} M) 及びシクロスポリン (CsA) の作用を、DNA への ³H-TdR の取り込みを指標にして検討した。薬剤は培養初日又は 3 日目に添加し、6 日間培養した。

MMF 及び CsA は、PWM 刺激ヒト脾臓 B リンパ球の増殖を抑制した。本剤は細胞周期の比較

的後期に作用するため、その抑制作用は培養初日添加より 3 日目添加でより効果的であり、一方 CsA は培養初日添加で強い抑制作用を示した。

ヒト脾臓 B リンパ球における増殖抑制作用

| 薬剤 | 添加日 | |
|-----|-----|-----|
| | 0 日 | 3 日 |
| MMF | 314 | 61 |
| CsA | 287 | 807 |

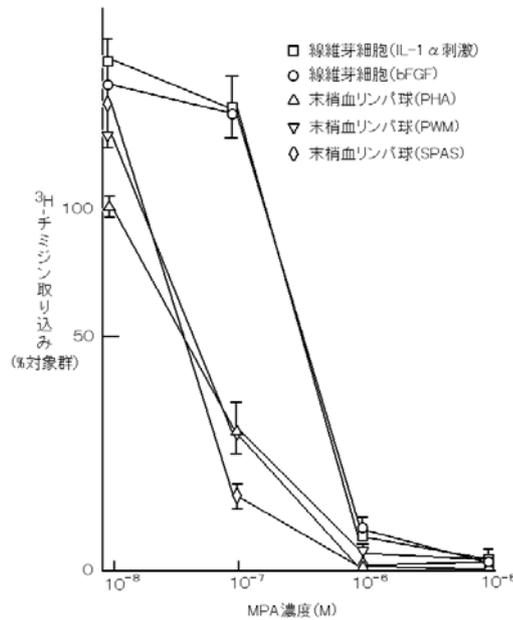
数値は IC₅₀ 値 (nM) を示す。

また、MPA は、PHA、ConA あるいは LPS 刺激したマウス及びラット脾臓細胞の増殖を抑制した (IC₅₀=12~60nM)。

③ ヒト線維芽細胞、臍帯内皮細胞の増殖反応 (*in vitro*)³¹⁾

リンパ球以外の細胞増殖に及ぼす MPA (10⁻⁸~10⁻⁵M) の影響を、ヒト皮膚線維芽細胞並びに臍帯内皮細胞を用いて検討した。

IL-1 α 又は塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF) で活性化したヒト線維芽細胞の増殖に対して、MPA はリンパ球増殖反応を強力に抑制する 10⁻⁷M でも影響を与えず、10⁻⁶M 以上で顕著な抑制を示した。



ヒト線維芽細胞とリンパ球における増殖抑制作用の比較 平均値±標準誤差 (n=4)

bFGF で刺激したヒト臍帯内皮細胞も MPA に対して低感受性を示し (IC₅₀=560nM)、上図に示した線維芽細胞とほぼ同様な抑制パターンであった。

④ 各種ヒト細胞株に及ぼす作用 (*in vitro*)³¹⁾

5 種類のヒト細胞株 (MOLT-4、DAUDI、CESS、SKW、THP-1) を 3 日間培養し、10⁻⁹~10⁻⁶M の MPA の影響を ³H-TdR 取り込みにより検討した。

MPA は、T 細胞系の MOLT-4 の増殖反応を最も強力に抑制し (IC₅₀=0.2nM)、他の 4 種類の B 細胞系、前単球細胞系細胞株も同剤に対して高い感受性を示した。これらの抑制程度は、マイトジェン刺激により活性化したリンパ球の増殖抑制作用と比較してより強力であった。

一方、細胞数計測にて判定した各細胞株に対する MPA の抗増殖作用は、T 細胞系の MOLT-4、B 細胞系の DAUDI、赤血球前駆細胞系の K-562 に対して、各々約 140nM、約 100nM、10~100 μ M であった。

各種ヒト細胞株における抗増殖作用

| 細胞株 | IC ₅₀ (nM) * | |
|-------|-------------------------|----------|
| T 細胞系 | MOLT-4 | 0.2±0.05 |

| 細胞株 | | IC ₅₀ (nM) * |
|--------|-------|-------------------------|
| B 細胞系 | DAUDI | 3.3±0.67 |
| | CESS | 3.8±2.61 |
| | SKW | 2.9±0.47 |
| 前単球細胞系 | THP-1 | 5.0±0.77 |

* : 平均値±標準誤差 (n=3)

⑤感作マウスのリンパ節及び脾臓に及ぼす作用³⁶⁾

雄性マウスを ovalbumin で感作し、感作 10 又は 14 日目のブースター投与時より、MPA を 3 日間経口投与した (投与 1、2 日目は 50mg/kg 用量を 1 日 2 回、3 日目は 1 日 1 回)。薬剤投与 2 日目の 2 回目及び 3 日目に ³H-TdR を腹腔内投与し、その 6 時間後に屠殺し、腋窩、鼠径及び腸間膜のリンパ節、脾臓、辜丸、空腸を摘出した。各組織中 DNA への ³H-TdR 取り込み量を、シンチレーションカウンター (リンパ組織、辜丸) 又はオートラジオグラフィー (空腸) にて測定した。

MPA はリンパ節、脾臓での DNA 合成を、各々 70.2%、60.7% と有意に抑制した。一方、辜丸での DNA 合成抑制はわずかであり (5.3%)、空腸では溶媒対照群との間に差を認めなかった。

マウス各種組織への ³H-チミジン取り込みに対する作用

| 組織 | 対照群 (cpm) | MPA 50mg/kg、1 日 2 回 (cpm) | 抑制率 (%) | P 値 |
|----------------------|-----------|---------------------------|---------|-------|
| 鼠径部リンパ節 ^a | 8,765±793 | 2,614±204 | 70.2 | 0.000 |
| 脾臓 ^a | 2,727±524 | 1,070±94 | 60.7 | 0.019 |
| 辜丸 ^b | 7,435±536 | 7,043±950 | 5.3 | 0.726 |

a : 10⁷ 細胞、b : 10mg 組織、平均値±標準誤差 (n=7~8)

P 値は分散分析及び Dunn's 検定より求めた

⑥サルリンパ球の増殖反応³⁷⁾

サル (雄 7 例、雌 7 例/群) に MMF 6 もしくは 20mg/kg を 1 日 1 回 3 又は 6 ヶ月間経口投与した。各々の初回投与前、投与終了時 (最終投与 24 時間後) 及び投与終了 1 ヶ月間の回復期間後に採血し、末梢血リンパ球を得た。これらリンパ球を各種マイトジェン (PHA、Con A、SPAS) で刺激し、増殖反応の差異を検討した。また、薬剤の最終投与 1 時間後に採取した血清を、MMF 投与群及び対照群から得たリンパ球へ添加培養し、Con A 刺激リンパ球反応に及ぼす影響を検討した。MMF 投与群から得たリンパ球は、各種マイトジェン刺激反応において、対照群との間に有意な差を認めなかった (表 A)。3 又は 6 ヶ月間本剤を投与したサルから採取した血清は、対照群及び薬剤投与群の ConA 刺激リンパ球の増殖反応を用量依存的 (0~20mg/kg/日) に抑制し (表 B)、その作用は MPA の血清中濃度と相関性を示した (表 C)。また、回復期間後の血清 (MPA 濃度は検出限界以下) には抑制作用が認められなかったことより、その作用は可逆的であることが示された。雌サルでもほぼ同様な結果が認められた。

表 A MMF 長期投与のサル末梢血リンパ球増殖反応に及ぼす影響

| 用量 (mg/kg/日) | マイトジェン | 投与期間 (月) | | | |
|---|--------|----------|-----------------------|-----------------------|-----------|
| | | 0 | 3 | 6 | 回復後 |
| ³ H-チミジン取り込み (×10 ⁻⁴ cpm) * | | | | | |
| 0 | PHA | 5.6±2.1 | 6.2±1.8 | 5.7±1.5 | 4.8, 9.2 |
| | Con A | 11.2±3.5 | 7.0±1.0 ^a | 9.1±2.0 | 7.0, 14.6 |
| | SPAS | 3.1±0.75 | 2.6±0.72 | 4.4±0.63 ^b | 3.3, 4.4 |
| 6 | PHA | 6.5±2.7 | 5.6±1.6 | 6.1±0.91 | 7.8, 6.2 |
| | Con A | 12.9±2.4 | 7.0±1.0 ^a | 10.8±2.1 | 15.1, 8.3 |
| | SPAS | 3.5±0.70 | 2.2±0.55 ^b | 4.4±0.54 ^a | 6.2, 5.4 |
| 20 | PHA | 4.0±2.2 | 4.4±1.4 | 5.3±1.5 | 7.6, 6.9 |
| | Con A | 9.5±2.7 | 6.0±1.8 ^a | 8.9±2.3 | 9.5, 14.4 |
| | SPAS | 3.2±1.0 | 1.9±0.84 ^a | 4.1±0.80 | 5.1, 5.3 |

* : 平均値±SD (n=7、雄)

a : 対照群と比較した有意差、p<0.05 b : p<0.01 (分散分析並びに Dunn's 検定)

表 B MMF を長期投与したサル血清の末梢血リンパ球増殖反応 (Con A 刺激) に及ぼす作用

| 用量 (mg/kg/日) | 投与期間 (月) | 血清採取群 (2%血清を添加) | | |
|-----------------|-------------|--|-----------------------|--------------------------|
| | | 0mg/kg/日 | 6mg/kg/日 | 20mg/kg/日 |
| | | ³ H-チミジン取り込み (×10 ⁴ cpm) * | | |
| 0 | 3 | 7.2±1.3 | 2.2±1.2 ^a | 0.10±0.037 ^a |
| | 6 | 9.2±3.3 | 1.5±1.6 ^a | 0.035±0.011 ^a |
| | 回復後 | 8.2, 10.8 | 12.0, 12.9 | 8.5, 13.8 |
| 6 | 3 | 7.6±1.6 | 3.0±2.3 ^a | NT |
| | 6 | 10.7±2.0 | 1.4±0.67 ^a | NT |
| | 回復後 | 12.2, 11.5 | 8.6, 8.0 | NT |
| 20 | 3 | 7.6±1.1 | NT | 0.064±0.016 ^a |
| | 6 | 9.5±2.8 | NT | 0.042±0.018 ^a |
| | 回復後 | 17.4, 17.8 | NT | 10.7, 14.1 |

* : 平均値±SD (n=7、雄) NT : 未測定
a : 対照群と比較した有意差、p<0.01 (三元配置分散分析)

表 C MMF 長期投与後 (最終投与 1 時間後) のサル血漿中 MPA 濃度

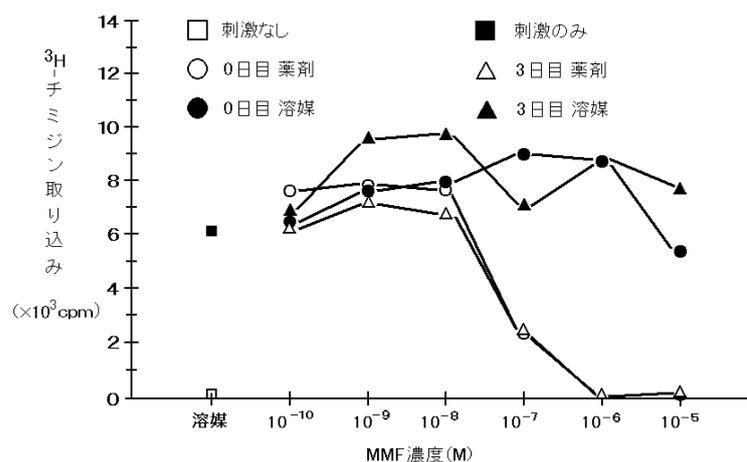
| 用量 (mg/kg/日) | 投与期間 (月) | | |
|-----------------|------------------|-----------|-----------|
| | 1 | 3 | 6 |
| | MPA 濃度 (μg/mL) * | | |
| 0 | <0.40 | <0.40 | <0.40 |
| 6 | 1.65±0.66 | 1.05±0.68 | 1.59±0.49 |
| 20 | 9.40±3.16 | 7.10±1.85 | 12.4±3.40 |

* : 平均値±SD (n=7、雄)

2) 混合リンパ球反応の抑制作用 (*in vitro*)^{31, 38)}

ヒト白血球抗原 (HLA) の異なるヒトリンパ球 (HLA-A、-B、-DR 抗原) を用い、培養初日もしくは 3 日目に 10⁻¹⁰~10⁻⁵M の MMF を添加し、混合リンパ球反応 (MLR) に及ぼす影響を 6 日目に ³H-TdR 取り込みにより検討した。

MMF は培養初日並びに 3 日目の添加で、同種抗原刺激応答である MLR を用量依存的 (10⁻⁸~10⁻⁵M) に抑制し (IC₅₀=70nM)、1 μM 以上の濃度で完全に MLR を抑制した。



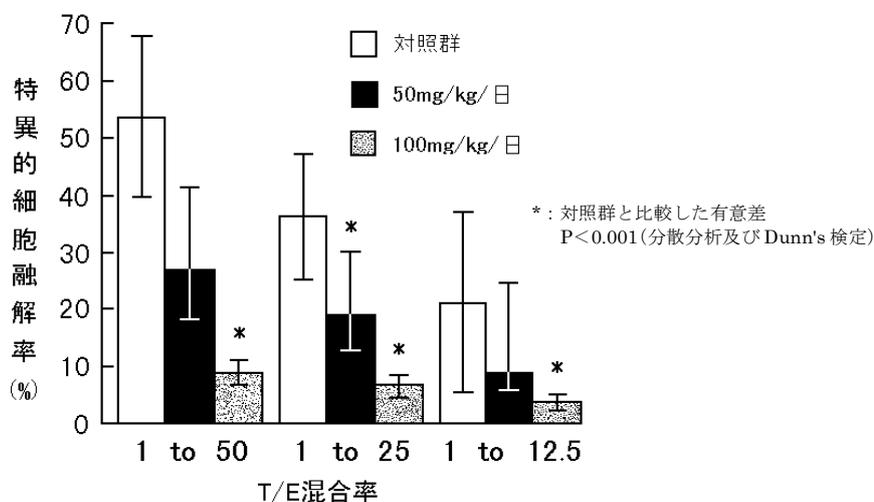
混合リンパ球反応の濃度依存的抑制作用

MPA も同様に、培養初日、3 日目添加でほぼ同等の抑制 (IC₅₀=30~70nM) を認めた。

3) 細胞傷害性 T リンパ球の誘導抑制作用 (マウス)³⁶⁾

同種異系腫瘍細胞の移植により誘導される細胞傷害性 T リンパ球に及ぼす作用を検討した。マウス (H-2^b、5 匹/群) に P815 細胞 (H-2^d) を移植し、MPA 50、100mg/kg を 10 又は 11 日間経口投与後、脾臓を摘出し脾臓細胞を得た。⁵¹Cr で標識した P815 標的細胞 (T) を脾臓細胞 (E)

と混合し (T : E=1 : 50、1 : 25、1 : 12.5)、遊離した ^{51}Cr 量より細胞融解率を計算し、細胞傷害性を求めた。マウスに P815 細胞 (H-2^d) を移植すると、H-2^d を溶解する細胞傷害性 T リンパ球が産生される。MPA は用量依存的かつ有意にこの細胞傷害性 T リンパ球の誘導を抑制し、そのときの ID₅₀ 値 (50%阻害用量) は約 50mg/kg/日であった。



細胞傷害性 T リンパ球の誘導抑制作用 (平均値±標準誤差)

4) 抗体産生抑制作用

① ヒト末梢血リンパ球の抗体産生能 (*in vitro*)^{31,39)}

ヒト末梢血リンパ球に、ポリクローン性マイトジェンとして *Staphylococcus aureus* Cowan 1 と 10^{-8} ~ 10^{-6}M の MPA 又は 10^{-8} ~ 10^{-5}M の MMF を同時に加えて、7 日間培養した。培養終了後、*Staphylococcus aureus* protein A 処理したヒツジ赤血球細胞 (SRBC)、ウサギ抗免疫グロブリン抗体及びモルモット補体を加えて 4 時間培養し、抗体産生能の指標としてプラーク形成細胞数を測定した。

MPA、MMF は、 10^{-7}M 以上で活性化ヒト末梢血リンパ球の抗体産生を、共にほぼ完全に抑制した (MPA : IC₅₀=26nM)。プロドラッグの MMF は $1 \times 10^{-8}\text{M}$ で産生増強作用を示したが、その作用に濃度依存性はなく、活性体の MPA でも再現されておらず (変動の範囲内)、MMF 本来の作用とは認められなかった。

ヒト末梢血リンパ球の抗体産生抑制作用

| 濃度 (M) | MPA | | MMF | |
|--------------------|-----------------------------------|---------|-----------------------------------|------------------|
| | プラーク数* (3.2×10^4 細胞) | 抑制率 (%) | プラーク数* (3.2×10^4 細胞) | 抑制率 (%) |
| 0 | 84.3±19.6 | 0 | 84.8±19.0 | 0 |
| 1×10^{-8} | 97.7±13.6 | -15 | 162.2±16.3 ^b | -91 ^b |
| 1×10^{-7} | 2.7±0.9 ^a | 97 | 7.2±1.1 | 92 |
| 1×10^{-6} | 0.3±0.2 ^a | 100 | 1.5±0.4 | 98 |
| 1×10^{-5} | | | 0.2±0.1 | 99 |

* : 平均値±標準誤差 (n=6)

a : 対照群と比較した有意差、p<0.001

b : 著者へ問い合わせたところ、原因は特定出来ないが、濃度依存性や同一濃度での MPA データから明らかに異常値と判断

② ヒト脾臓細胞の抗体産生能 (*in vitro*)³⁵⁾

10^{-12} ~ 10^{-5}M の MMF 又は CsA を培養開始日及び 3 日目に添加し、PWM で刺激したヒト脾臓 B リンパ球の非特異的抗体産生に及ぼす作用を ELISA 法により検討した。また、tetanus toxoid 抗原特異的な免疫グロブリン G (IgG) 反応に及ぼす影響もスポット ELISA 法により検討した。

PWM 刺激したヒト脾臓 B 細胞への MMF 添加により、免疫グロブリン M (IgM) 及び IgG 産

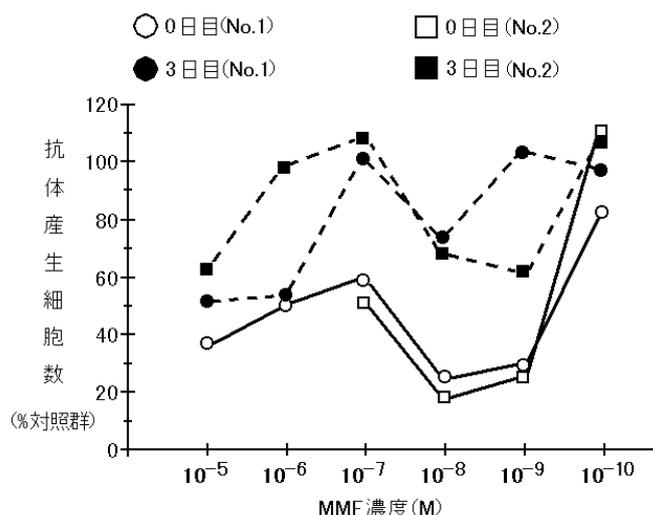
生の抑制が認められた。IgM 産生抑制作用は培養初日添加で強く、一方、IgG 産生抑制作用は 3 日目添加で一層効果的であった。CsA の IgM、IgG 産生抑制作用は、共に培養初日添加でのみ有効であった。

ヒト脾臓 B リンパ球の抗体産生抑制作用

| 薬剤 | IgM | | IgG | |
|-----|-----|-----|-----|--------|
| | 0 日 | 3 日 | 0 日 | 3 日 |
| MMF | 325 | 752 | 92 | 7 |
| CsA | 35 | 875 | 6 | <1,000 |

数値は IC₅₀ 値 (nM) を示す

また MMF は、tetanus toxoid 特異的な IgG 抗原記憶細胞の増殖を培養初日、3 日目添加のいずれでも有意に抑制し、その作用は培養初日添加で最も効果的であった。



Tetanus toxoid 特異的 IgG 反応の抑制作用

③ マウス及びラットの抗体産生能^{39, 40)}

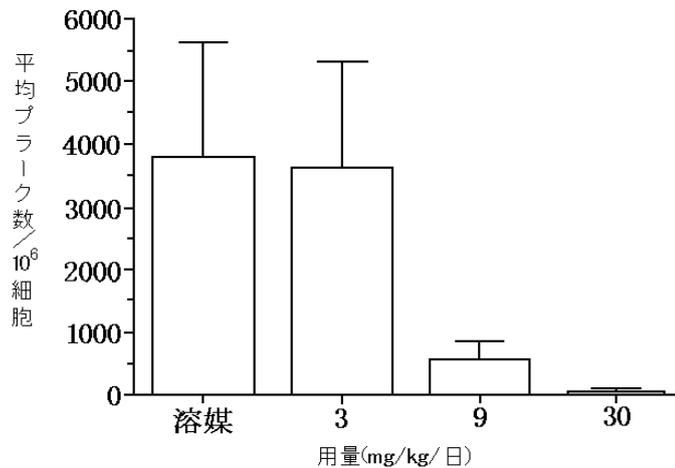
SRBC (1×10⁸ 細胞) を腹腔内投与し、マウスを感作した。MMF 10、20、40、60mg/kg を感作初日から 4 日間経口投与し、翌日脾臓を摘出した。脾細胞を SRBC 及びモルモット補体と 2 時間培養し、脾臓当たりの総プラーク形成細胞数 (PFC/脾臓)、有核細胞 10⁶ 個当たりのプラーク形成細胞数 (PFC/10⁶WBC) 及び脾臓当たりの有核細胞数 (WBC/脾臓) を測定し、抗体産生に及ぼす影響を検討した。また、ラットに本剤 3、9、30mg/kg を 30 日間経口投与したときの SRBC (脾臓摘出の 4 日前に腹腔内投与) 抗体産生に及ぼす影響を、同様な方法で検討した。マウスを用いた 4 日間投与試験において、MMF 20~60mg/kg 投与群の PFC/脾臓及び PFC/10⁶WBC は、対照群に比し有意に減少した (40~88%)。一方、WBC/脾臓への影響は認められず、MMF は脾臓の WBC 数に影響することなく抗体産生抑制作用を示した。ラットの 30 日間投与試験では、抗体産生を 9mg/kg 投与群で 84%、30mg/kg 投与群ではほぼ完全に抑制した。

MMF (4 日間経口投与) によるマウス SRBC 抗体反応の抑制作用

| 用量 (mg/kg/日) | 例数 | PFC/脾臓* | 抑制率 (%) | PFC/10 ⁶ WBC* | 抑制率 (%) | WBC/脾臓* (×10 ⁶) |
|--------------|----|----------------------------|---------|--------------------------|---------|-----------------------------|
| 0 | 8 | 107,438±39,742 | 0 | 731±266 | 0 | 147±16 |
| 10 | 6 | 85,667±19,439 | 20 | 650±178 | 11 | 134±13 |
| 20 | 6 | 62,167±22,255 ^a | 42 | 438±147 ^a | 40 | 141±10 |
| 40 | 6 | 20,667±19,044 ^b | 81 | 146±130 ^b | 80 | 138±7 |
| 60 | 6 | 13,417±15,396 ^b | 88 | 90±100 ^b | 88 | 131±30 |

* : 平均値±SD

a : 対照群と比較した有意差、p<0.05 b : p≤0.001 (分散分析及び Dunn's 検定)

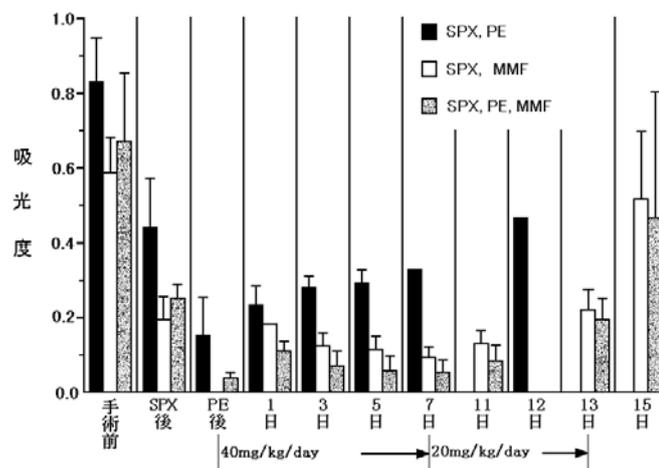


MMF (30日間経口投与) によるラット SRBC 抗体反応の抑制作用 (平均値±SD (n=5))

④ラットの自然抗体産生能⁴¹⁾

脾臓摘出ラット (SPX 群、3 匹) の血漿交換を行い (SPX/PE 群、3 匹)、直後より MMF 40mg/kg を 7 日間、その後 20mg/kg に減量して更に 7 日間連続経口投与した。経時的に尾静脈より採血し、血中の自然抗体価を ELISA 法にて測定した。

脾臓摘出 (SPX 群) により自然抗体価は低下し、その後の血漿交換 (SPX/PE 群) により更に減少した。薬剤未投与群の抗体価は血漿交換後緩徐に上昇し、12 日目には血漿交換前値にまで回復した。SPX 群への MMF 投与は、投与前値に比較して更なる抗体価の減少を 1 週間以上に亘って持続し、薬剤投与された SPX/PE 群とほぼ同レベルを維持した。投与中止後にはリバウンドのため、脾臓摘出時をやや上回る抗体価レベルにまで上昇した。



脾臓摘出ラットにおける自然抗体産生の抑制作用 (平均値±SD)

C. 移植免疫抑制作用

1) イヌ腎臓同種移植

①進行性急性拒絶反応の治療作用⁴²⁾

両側腎を摘出した雌性イヌ (15~25kg) に同種腎を移植し、進行性急性拒絶反応に対する MMF の治療作用を検討した。

腎移植後、MMF (10mg/kg : 臨床用量の約 1/4 量)、CsA (5mg/kg : 臨床維持量) 並びにメチルプレドニゾン (0.1mg/kg : 臨床維持量) を併用基礎免疫抑制剤として経口投与した。これら用量での 3 剤併用療法は、イヌ腎臓同種移植における急性拒絶反応を阻止できないことが既に判明している。この併用療法中に急性拒絶反応が確認された場合、以下の処置を実施し、急

性拒絶反応に対する作用を検討した。なお、拒絶反応の発生は、血清クレアチニン値が術後 1 週間以内に測定した最低値を 50%以上上回っていることとし、腎生検結果と合わせて確定した。第 1 群 (11 例) : 拒絶反応確認後、MP (14、7、3.5mg/kg=成人の 1.0、0.5、0.25g に相当するパルス療法時の投与用量) を高用量から順に 3 日間連続静脈内投与。その後、併用療法剤の MMF のみを 20mg/kg に増量。

第 2 群 (16 例) : 拒絶反応確認後、MMF (80mg/kg 1 日 2 回、臨床用量の約 4 倍量) を 3 日間連続経口投与。その後、併用療法剤の MMF のみを 20mg/kg に増量。

移植 7.5~8.8 日後の全例に、血清クレアチニンの上昇及び腎生検より急性拒絶反応が認められたため、併用療法の外に処置を行った。第 1 群の 11 例中 5 例は、ステロイド投与によっては拒絶反応をコントロールできず死亡した。残りの 6 例では一時的に拒絶反応の進行を遅延させたが、最終的に拒絶反応確認後から 20 日以内にすべて尿毒症で死亡した (図 1)。拒絶反応確認後の平均生存日数は 9.4 日であった。一方、第 2 群では、16 例中 14 例 (87.5%) に急性拒絶反応の完全寛解が腎生検で確認され、高用量 MMF のパルス療法が急性拒絶反応の治療に効果的であることが認められた。これら 14 例のすべてが拒絶反応確認後 14 日間以上生存し (平均 21 日間)、3 週間後には血清クレアチニンと血中尿素窒素値が拒絶反応前値に回復した (図 2)。MMF の 80mg/kg への増量は、耐容性を示した。

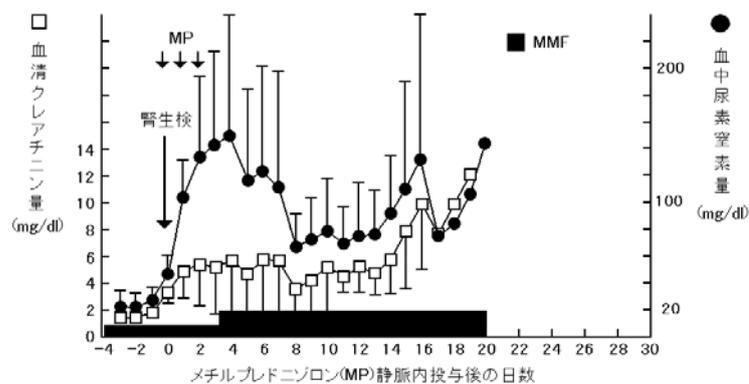


図 1 イヌ同種腎移植の拒絶反応に対するステロイド処置 (平均値±SD)

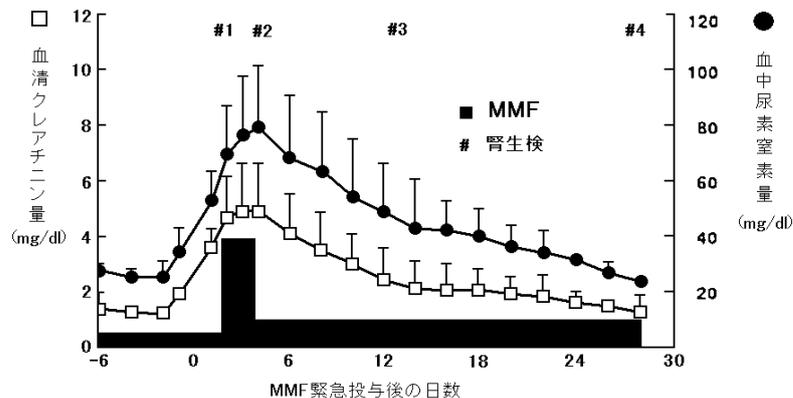


図 2 イヌ同種腎移植の拒絶反応に対する MMF の治療効果 (平均値±SD)

②単独並びに他剤併用投与による生存期間の延長作用⁴³⁾

雌性イヌ (20~25kg) を用いて、イヌ腎同種移植における MMF の移植免疫抑制作用を検討した。ドナーからの腎臓をレシピエントの右腸骨窩に移植し、直後にレシピエントの両腎を摘出した。MMF (単独 40mg/kg : 臨床用量にほぼ相当、他剤併用 20mg/kg)、CsA (5mg/kg)、MP (0.1mg/kg) を、移植日から試験期間中、1 日 1 回経口投与した。血清クレアチニンが 8mg/dL 以上、又は瀕死の状態が確認された動物は、切迫屠殺した。血液生化学的検査を移植後 100 日目までは毎日行い、その後は週に 1 回行った。第 1 群 (対照群) と第 2 群 (2 剤併用群) 間の生存日数には差がなく (約 8 日間)、低用量の 2 剤併用投与では生存日数に対して何の効果も認

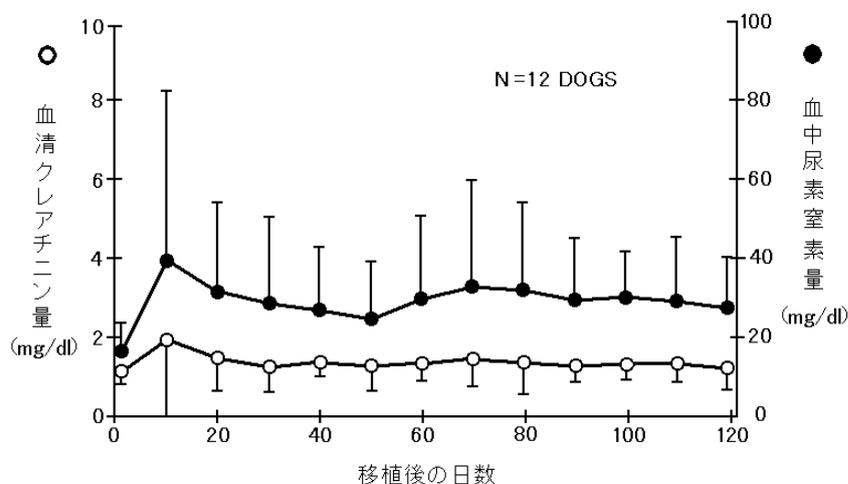
められなかった。第3群 (MMF 単独投与群) での平均生存日数は、36 日間と有意に延長した。しかし、移植 1 ヶ月後から拒絶反応が出現した他、副作用として悪心、嘔吐、下痢、胃炎、食欲不振などの消化器系症状が認められた。第4群 (3 剤併用群) では免疫抑制作用が認められ、生存日数が有意に延長 (122 日間) した。併せて、副作用の減少も認められた。

イヌ同種腎移植後の生存期間延長作用

| 群 | 例数 | 薬剤 (mg/kg 経口投与) | 生存日数 (日) * |
|---|----|-------------------------------|--------------------------|
| 1 | 5 | — | 8.1±1.2 |
| 2 | 6 | CsA (5) + MP (0.1) | 8.5±1.7 |
| 3 | 6 | MMF (40) | 36.0±9.6 ^a |
| 4 | 16 | MMF (20) + CsA (5) + MP (0.1) | 122.4±38.75 ^b |

*: 平均値±SD

a: 第1群と比較した有意差、p<0.05 b: p<0.002 (Chi square 検定)



3 剤併用処置群における血清クレアチニン並びに血中尿素窒素の変動 (平均値±SD)

第3群及び第4群では、肝毒性、腎毒性、骨髄抑制並びに重篤な感染症は何ら認められなかった。第4群における血液生化学的検査も、血清クレアチニン、血中尿素窒素及び電解質は拒絶反応が発生するまでは正常であった。アルカリホスファターゼ活性の軽度の上昇を除き、薬剤に起因した血液学的毒性は認められず、白血球減少症、血小板減少症、貧血は試験期間を通して観察されなかった。

2) ラット心臓同種移植⁴⁴⁾

① 進行性急性拒絶反応の治療作用

Brown Norway ラットの心臓を Lewis ラットの腹部に異所移植 (ドナーの大動脈をレシピエントの腹部大動脈に、肺動脈を下行大静脈に吻合) した。無処置群では移植 4 日目で既に重篤な拒絶反応を惹起していることが確認されていたため、MMF 30mg/kg を移植 4 日目から 50 日まで連日経口投与し、進行性急性拒絶反応に対する治療作用を検討した。対照群と比較して、MMF 投与群に移植片生着日数の有意な延長が認められ、薬剤投与の開始時期 (移植 1 日目と 4 日目) による差は観察されなかった。本剤は、進行性急性拒絶反応の治療に有効であることが示された。

ラット心臓移植片の進行性拒絶反応に対する治療効果

| 用量 (mg/kg 経口投与) | 例数 | 投与期間 (移植後日数) | 生着日数 (中央値、日) |
|-----------------|----|--------------|------------------|
| 0 | 5 | 1~50 | 7 |
| 30 | 5 | 1~50 | 107 ^a |
| 30 | 5 | 4~50 | 105 ^a |

a: 対照群と比較した有意差、p<0.01 (対数順位検定)

②単独投与による生着期間延長作用

Brown Norway ラットの心臓を Lewis ラットの腹部に上記と同様な方法で移植し、移植日から 50 日間 MMF 10、20、30、40mg/kg を連日経口投与し、移植片生着に対する本剤の作用を検討した。移植片生着は、腹壁からの触診により確認した。

MMF は、用量依存的かつ有意に生着期間を延長した。また、移植日から 30mg/kg を 14 日間のみ経口投与（4 匹/群）、あるいは移植前日まで 50mg/kg を 5 日間経口投与（5 匹/群）した場合の生着日数は、各々 18 日、7 日となり、本剤の拒絶反応抑制作用は、移植日から連日長期投与した時最も効果的であることが判明した。なお、死亡例や薬剤に起因した毒性所見は認められなかった。

ラット心臓移植片の生着期間延長作用

| 用量 (mg/kg 経口投与) | 例数 | 生着日数 (中央値、日) |
|-----------------|----|-------------------|
| 0 | 5 | 7 |
| 10 | 5 | 10 ^a |
| 20 | 5 | 50 ^a |
| 30 | 5 | 107 ^a |
| 40 | 7 | >200 ^a |

a : 対照群と比較した有意差、 $p < 0.01$ (対数順位検定)

③CsA 併用投与による生着期間延長作用

Brown Norway ラットの心臓を Lewis ラットに上記と同様な方法で異所移植後、移植日から 50 日間 MMF (10mg/kg 経口) 及び CsA (0.75mg/kg 腹腔内) を連日単独又は併用投与し、移植片の生着期間におよぼす影響を検討した。MMF 又は CsA を単独投与した時の生着日数は、各々 10 日又は 11 日であった。それに対して、両薬剤併用投与時の生着期間は単独投与時の 5 倍に延長し、相加的もしくは相乗的効果が認められた。

ラット心臓移植片の生着期間に及ぼす CsA の併用効果

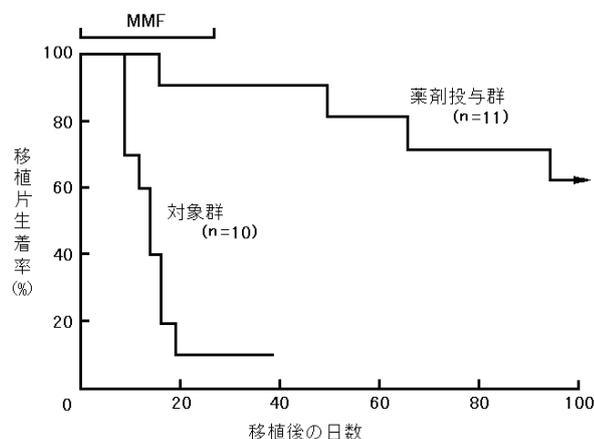
| 薬剤 | 用量 (mg/kg) | 例数 | 生着日数 (中央値、日) |
|---------|------------|----|-----------------|
| MMF | 10 経口投与 | 5 | 10 |
| CsA | 0.75 腹腔内投与 | 5 | 11 |
| MMF+CsA | 10/0.75 | 5 | 55 ^a |

a : 各単独投与群と比較した有意差、 $p < 0.01$ (対数順位検定)

3) マウス膵島同種移植⁴⁵⁾

①生着期間延長作用

BALB/c マウスの膵島 (400 個) を、streptozotocin で糖尿病を誘発した CBA マウス (10~11 匹/群) の腎臓被膜内に移植した。レシピエントマウスへは、移植前日から MMF 80mg/kg 又は溶媒を 1 日 1 回、30 日間連日経口投与した。膵島移植の結果、溶媒投与群には 10 匹中 9 匹に移植後 14~20 日で拒絶反応が出現したが、MMF 投与群では 11 匹中 7 匹の移植膵島が 100 日間以上機能した。処置期間中、マウスの体重は順調に増加し、毒性症状は観察されなかった。



マウスの移植膵島の生着期間延長作用

②移植マウスにおけるトレランス誘導作用

上記試験で 100 日以上脾臓移植片が生着、機能している 7 匹のレシピエントに、BALB/c マウスの脾臓細胞を腹腔内に接種し、トレランス誘導について検討した。脾臓移植片の機能状態は、血糖値を測定することにより確認した。7 匹中 1 匹で明らかな拒絶反応がみられたが、6 匹は移植片生着を維持した。その後の組織学的検査において、これら 6 匹中 1 匹に拒絶反応の徴候が観察されたが、レシピエントへの MMF 処置はトレランスを誘導し、臓器機能を長期に亘って保持しているものと考えられた。

4) イヌ肝臓同種移植⁴⁶⁾

雌性イヌ (15~28kg、5~7 例/群) にドナーから摘出した肝臓を同所移植し、MMF 20mg/kg 及び CsA 5、10mg/kg の単独又は併用投与による移植片生着に及ぼす影響を検討した。MMF 及び CsA を移植日から 100 日間連日経口投与した。また、対照群を除いた全レシピエントにプレドニゾロン 0.1mg/kg を移植翌日から 14 日間投与した。MMF 単独投与群は、対照群より生存期間を有意に延長し、ステロイドの長期投与を含まない CsA との併用投与により、更に 5~6 倍に延長した。特に第 7 群では全例が 50 日以上生存し、6 週間目まで肝機能は正常であった。全般的に MMF の耐容性は良好であり、下痢や嘔吐は認められなかった。

イヌ同種肝移植後の生存期間延長作用

| 群 | 薬剤 (mg/kg 経口投与) | 例数 | 生存日数 (日) | |
|---|--------------------------------|----|--------------------------------------|--------------------|
| | | | 個別値 (下線値は中央値) | 平均値±SD |
| 1 | 対照 | 5 | 6、6、 <u>7</u> 、8、9 | 7±1 |
| 2 | プレドニゾロン(0.1) | 5 | 6、8、 <u>9</u> 、11、11 | 9±2 |
| 3 | MMF(20) | 5 | 9、9、 <u>10</u> 、11、24 | 13±6 ^a |
| 4 | CsA(5) | 6 | 7、17、 <u>22</u> 、 <u>35</u> 、105、120 | 51±49 ^a |
| 5 | CsA(5)+MMF(20) | 5 | 27、36、 <u>68</u> 、90、110 | 66±35 ^a |
| 6 | CsA(10) | 5 | 8、22、 <u>44</u> 、119、126 | 64±55 ^a |
| 7 | CsA(10)+MMF(20、6 週目以降は 10 に減量) | 7 | 52、57、65、 <u>70</u> 、110、125、126 | 86±33 ^b |

a : 対照群と比較した有意差、p<0.05 b : p<0.01 (Mann-Whitney U-検定)

5) ラット脈管炎

①ラット心臓同種移植時の増殖性冠状動脈炎⁴⁷⁾

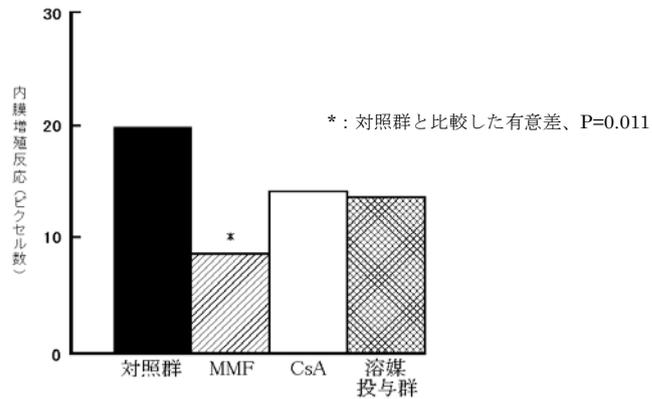
Brown Norway ラットの心臓を Lewis ラット (4 匹/群) に移植し、当日から MMF 30mg/kg を 50 日間、20mg/kg を続く 50 日間連日経口投与した。投与終了後、10 日間以内に移植心臓を摘出し、冠状動脈に認められる増殖性・閉塞性脈管炎に及ぼす本剤の影響を組織学的に検討した。移植心臓の拒絶反応の強さは、冠状動脈の血管病変の重症度と相関した。心筋にリンパ球とマクロファージの重篤な浸潤が認められた 1 匹では、冠状動脈の多くに内膜増殖と内膜内へのリンパ球浸潤を伴う、中等度の増殖性冠状動脈炎を認めた。MMF は、冠状動脈における脈管炎の発症を低下させ、重症度を減少させた。

②ラット大動脈同種移植時の内膜増殖⁴⁸⁾

ACI ラットの腎臓下大動脈 (1cm) を Lewis ラットに同種移植し、ヒトでの慢性拒絶反応の徴候を示す大動脈の移植片モデルを作製した。移植日の早朝から MMF 40mg/kg (14 日間投与後に 30mg/kg に減量) あるいは CsA 2.5mg/kg を 3 ヶ月間に亘って連日経口投与した。移植 1、2 週並びに 1、3、6、9、12 ヶ月後の移植大動脈片に対するこれら薬剤の影響を組織学的に検討した。慢性拒絶反応に伴う増殖性・閉塞性脈管炎モデルで観察された種々の血管病変に対して、MMF は内膜増殖を有意に抑制し、中膜筋細胞数を維持した。一方、CsA には有意な改善作用は認められなかった。

慢性拒絶反応における増殖性・閉塞性脈管炎

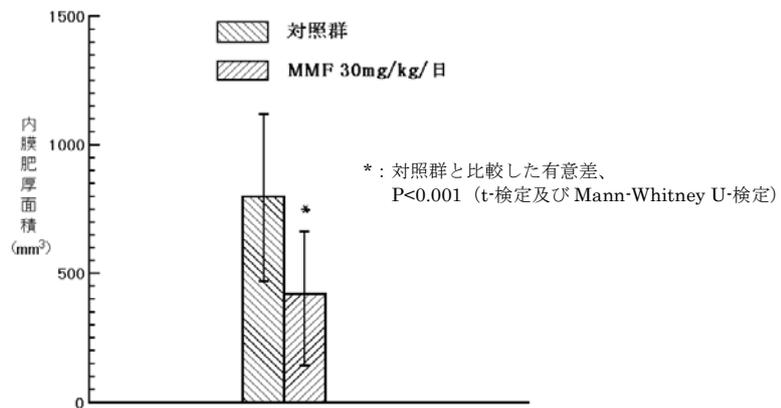
| 移植期間 (月) | 血管病変 |
|----------|------------------------|
| 1 | 軽微な内膜増殖、顕著な外膜炎症 |
| 3 | 顕著な内膜増殖、中膜筋細胞数の著しい減少 |
| 6 | 顕著な内膜増殖、中膜筋細胞の消失、中膜の硬化 |
| 9 | 顕著な内膜増殖、中膜筋細胞の消失、中膜の硬化 |
| 12 | 中膜筋細胞の消失、中膜の硬化、全例に閉塞 |



移植3ヵ月後の内膜増殖の抑制作用

③ラット頸動脈損傷モデルでの内膜肥厚⁴⁹⁾

ラット (30 匹/群) の左総頸動脈の一部 (1cm) を注射針を用いて空気還流し、内皮細胞を剥離し、内膜から中膜にかけて損傷させた。MMF 30mg/kg を、手術 6 日前から 14 日後まで 1 日 2 回 (6 時間間隔) に分割して連日経口投与した。手術 14 日後に左右総頸動脈を摘出し、内膜肥厚に及ぼす薬剤の影響を検討した。MMF は、ラット総頸動脈損傷モデルにおける内膜肥厚を有意に (約 50%) 抑制した。



内膜肥厚の抑制作用 (平均値±SD)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

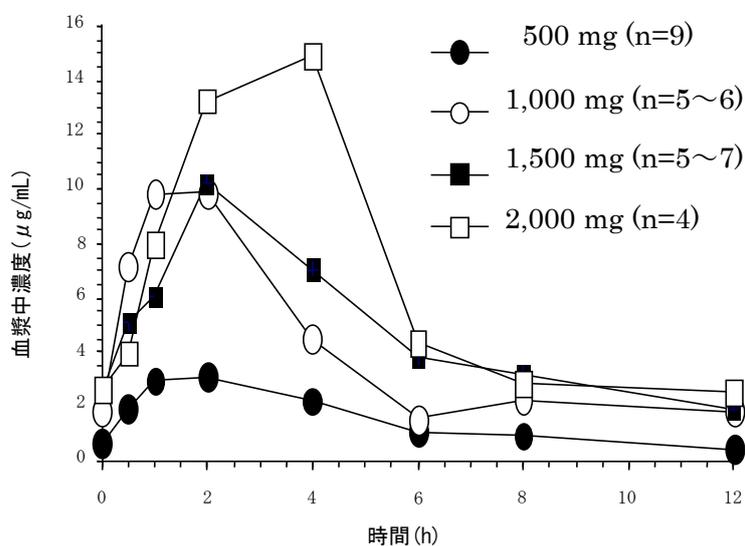
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 腎移植患者^{2,50)}

腎移植患者 42 名を 4 群に分け、ミコフェノール酸 モフェチル (MMF) 1 日用量 1,000mg (500mg b.i.d.)、2,000mg (1,000mg b.i.d.)、3,000mg (1,500mg b.i.d.) 及び 4,000mg* (2,000mg b.i.d.) を 12 週間にわたり反復経口投与し、1、2、3 週目において血漿中ミコフェノール酸 (MPA) 及びグルクロン酸抱合体 (MPAG) 濃度を測定した。

各用量群での MPA と MPAG の薬物動態パラメータ (AUC_{0-12h} 、 C_{max} 及び C_{min}) は 1、2、3 週目でほぼ同様であり、遅くとも 1 週目までに定常状態に達したものと考えられる。MPA の各パラメータにおいて 1.0~4.0g まで用量比例性が認められ、MPAG においてはその傾向が見られた。



反復経口投与 3 週目における平均血漿中 MPA 濃度

腎移植患者に MMF を反復経口投与した際の血漿中 MPA 及び MPAG の 1、2、3 週目における薬物動態パラメータ

①MPA

| 用量 (mg、b. i. d.) | AUC _{0-12h} (μg/h/mL) | | |
|---------------------|--------------------------------|-------------|--------------|
| | Week 1 | Week 2 | Week 3 |
| 500 | 13.4 (6.98) | 27.3 (17.4) | 18.4 (3.16) |
| 1,000 | 31.3 (12.7) | 49.2 (26.7) | 48.8 (16.4)* |
| 1,500 | 54.5 (33.5) | 67.0 (40.5) | 57.8 (21.3)* |
| 2,000* | 71.8 (35.4) | 96.6 (25.7) | 80.6 (16.7) |
| 用量 (mg、b. i. d.) | C _{max} (μg/mL) | | |
| | Week 1 | Week 2 | Week 3 |
| 500 | 3.6 (2.4) | 5.7 (3.6) | 4.7 (2.4) |
| 1,000 | 10.1 (6.3) | 10.5 (4.8) | 12.6 (5.2)* |
| 1,500 | 13.2 (11.2) | 18.7 (12.7) | 11.8 (2.7)* |
| 2,000* | 14.6 (11.3) | 19.5 (7.2) | 19.3 (5.2) |
| 用量 (mg、b. i. d.) | C _{min} (μg/mL) | | |
| | Week 1 | Week 2 | Week 3 |
| 500 | 0.79 (0.75) | 2.01 (1.67) | 0.56 (0.23) |
| 1,000 | 1.18 (0.48) | 2.74 (2.41) | 1.95 (0.99) |
| 1,500 | 2.76 (2.66) | 1.86 (1.50) | 1.99 (2.01) |
| 2,000* | 3.39 (2.27) | 3.68 (2.50) | 2.61 (0.91) |

各値は平均値 (SD) を示す (n=3~10) *海外データとの比較に使用

②MPAG

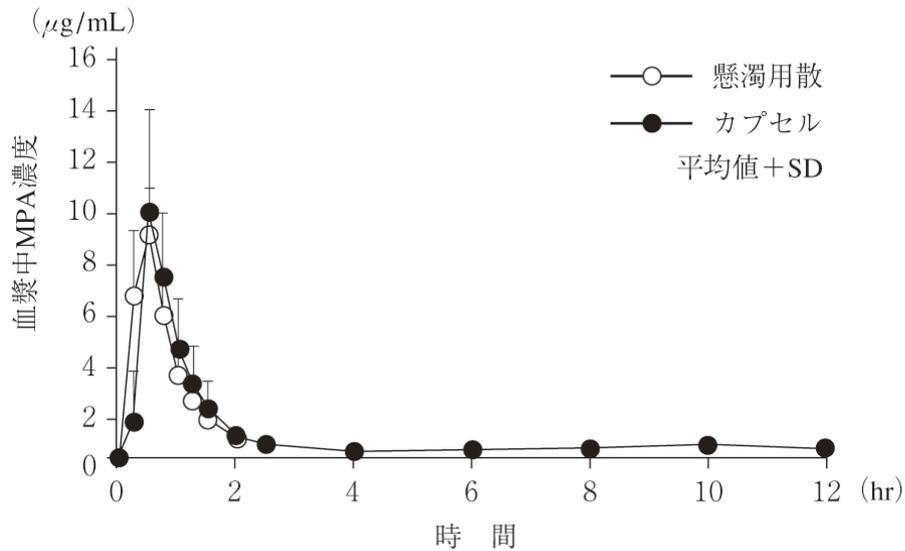
| 用量 (mg、b. i. d.) | AUC _{0-12h} (μg eq. MPA·h/mL) | | |
|---------------------|--|--------------|--------------|
| | Week 1 | Week 2 | Week 3 |
| 500 | 827 (184) | 1,349 (87) | 451 (163) |
| 1,000 | 806 (497) | 1,375 (1110) | 863 (432) |
| 1,500 | 1,225 (1016) | 1,071 (550) | 995 (577) |
| 2,000* | 1,996 (1230) | 1,535 (603) | 1,268 (434) |
| 用量 (mg、b. i. d.) | C _{max} (μg eq. MPA·h/mL) | | |
| | Week 1 | Week 2 | Week 3 |
| 500 | 82.8 (17.0) | 120.3 (8.8) | 49.4 (16.6) |
| 1,000 | 84.5 (43.8) | 137.2 (94.0) | 95.8 (35.4) |
| 1,500 | 125.7 (92.5) | 123.6 (51.4) | 110.7 (55.5) |
| 2,000* | 214.1 (105.0) | 167.6 (43.1) | 161.9 (31.1) |
| 用量 (mg、b. i. d.) | C _{min} (μg eq. MPA·h/mL) | | |
| | Week 1 | Week 2 | Week 3 |
| 500 | 62.1 (15.9) | 105.6 (7.4) | 28.2 (12.6) |
| 1,000 | 52.6 (45.9) | 103.7 (96.5) | 54.4 (37.1) |
| 1,500 | 82.3 (82.8) | 56.0 (37.8) | 58.5 (44.7) |
| 2,000* | 144.6 (118.9) | 111.7 (57.2) | 67.7 (34.8) |

各値は平均値 (SD) を示す (n=3~10)

※本剤の腎移植後の難治性拒絶反応の治療の場合の承認された用法及び用量は1回1,500mg 1日2回、腎移植における拒絶反応の抑制の場合は成人では1回1,000mg 1日2回(年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする)である。(重度慢性腎不全患者では1回1,000mgまで)

2) 剤形間の生物学的同等性試験⁵¹⁾

懸濁用散(試験製剤)とカプセル(標準製剤)について、クロスオーバー法によりそれぞれ1.25mL又は1カプセル(MMF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、剤形間の生物学的同等性を評価した。得られた薬物動態パラメータ(C_{max}、AUC_{0-48h})の幾何平均値の比(懸濁用散/カプセル)の90%信頼区間は生物学的に同等と判定される範囲(0.80~1.25)に含まれており、両剤形の生物学的同等性が確認された。



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} ($\mu\text{g/mL}$) | AUC_{0-48h} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) | 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 |

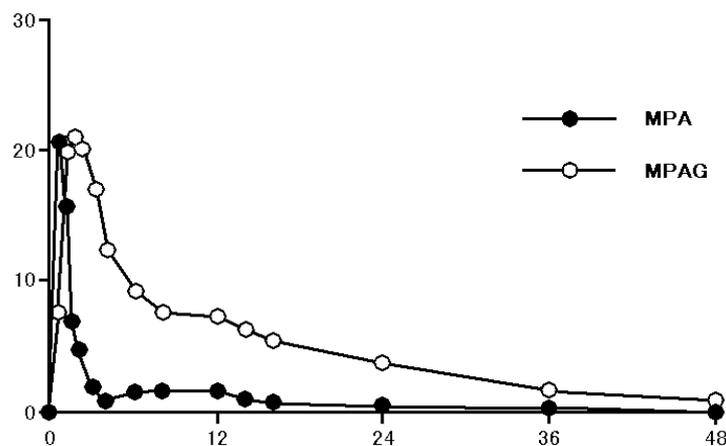
平均値±SD、n；症例数

3) 健康成人 (外国人における成績)⁵²⁾

12名の健康成人(22~50歳)にMMF 1,000mgを単回経口投与した際の血漿中MPAの濃度を測定した。MMFは速やかに吸収され、活性代謝物であるMPA濃度は投与後平均0.7時間で最高値(24.0 $\mu\text{g/mL}$)に達した後、 $t_{1/2}$ 15.8時間で緩やかに消失した。主代謝物であるMPAG^{注)}の血漿中濃度の T_{max} 及び C_{max} はそれぞれ2.05時間及び23.2 $\mu\text{g eq.MPA/mL}$ であった。

注) MPAGはMPAのグルクロン酸抱合体なのでMPAG濃度はMPA当量として表示した。

MPAG (MPA当量) = (320.35/539.42) × MPAG濃度



MMFを健康成人に単回経口投与した際の血漿中MPA及びMPAG濃度推移(各点は平均を示すn=12)

健康成人における MMF 単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移

| パラメータ | カプセル | | 溶液 | |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------|--------------|
| | MPA | MPAG | MPA | MPAG |
| T _{max} (hr) | 0.726 (0.443) | 2.05 (1.44) | 0.629 (0.309) | 10.5 (0.396) |
| C _{max} (μg/mL) | 24.0 ^a (11.9) | 23.2 ^a (6.37) | 35.3 (15.4) | 29.9 (5.91) |
| t _{1/2} (hr) | 15.8 (8.40) | 13.5 (3.56) | 14.4 (7.90) | 14.8 (8.87) |
| AUC _{0-∞} (μg·hr/mL) | 57.9 (16.4) | 260 (57.7) | 60.6 (18.0) | 276 (58.5) |
| BA (%) ^b | 96 | — | — | — |

各値は平均値 (SD) を示す (n=12)

MPAG の C_{max}、AUC_{0-∞} はそれぞれ μg eq.MPA/mL 及び μg eq.MPA·hr/mL で示す

a : p<0.05 (対溶液)

b : 相対バイオアベイラビリティ = (カプセル剤投与時の AUC / 溶液投与時の AUC) × 100 (%)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人における成績)⁵⁵⁾

12名の慢性関節リウマチ患者*に MMF 2,000mg を絶食時と食後 30 分に単回経口投与した際の血漿中 MPA 及び MPAG 濃度を測定した。MMF は食後投与により MPA の T_{max} がわずかに遅延し、C_{max} が低下したが AUC₀₋₂₄ はほぼ同様であった。このことから MMF の吸収量は食事により影響されないことが示唆された。MPAG 濃度についても顕著な変化は認められなかった。

絶食時、食後の血漿中 MPA 及び MPAG の薬物動態パラメータ

①MPA

| パラメータ | 絶食時 | 食後** |
|---------------------------------|-------------|-------------|
| AUC _{0-12h} (μg·hr/mL) | 61.5 (21.8) | 60.6 (21.3) |
| AUC _{0-24h} (μg·hr/mL) | 79.9 (23.0) | 77.5 (20.9) |
| C _{max} (μg/mL) | 23.8 (11.6) | 18.0 (4.86) |
| T _{max} (hr) | 1.1 (0.5) | 1.7 (0.7) |

各値は平均値 (SD) を示す (n=10)

②MPAG

| パラメータ | 絶食時 | 食後** |
|--|-------------|-------------|
| AUC _{0-12h} (μg eq.MPA·hr/mL) | 345 (123) | 410 (112) |
| AUC _{0-24h} (μg eq.MPA·hr/mL) | 508 (168) | 580 (149) |
| C _{max} (μg eq.MPA/mL) | 52.7 (20.0) | 68.4 (12.7) |
| T _{max} (hr) | 2.6 (0.7) | 3.0 (0.7) |

各値は平均値 (SD) を示す (n=10)

* : 国内では慢性関節リウマチ患者に対する投与は承認されていない。

** : 食事の内容 ; オレンジジュース 180mL、卵 2 個 (スクランブルエッグ)、ベーコン 3 切れ、トースト 1 枚 (バター、グレープゼリー付き)、カフェイン抜きのコffee 1 杯 (砂糖、ミルク入り)

2) 制酸剤の影響

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

3) 他の併用薬への影響

[1-¹⁴C] MPA の血漿蛋白への結合はジゴキシン、ナプロキセン、プロプラノロール、及びテオフィリンの各治療濃度存在下でほとんど変化しなかったが、トルブタミド 200 μg/mL により遊離の MPA の割合は約 2 倍に (1.8%→3.8%) 増加した。しかしながらトルブタミドの通常の臨床用量濃度 (最高血中濃度 : 30~80 μg/mL) における蛋白結合の変化は顕著ではなく、臨床上是問題にならないと考えられる。更に、血漿中 MPA は、速やかに MPAG に代謝され、尿中に排泄されることが明らかとなっているため、例え血漿中の遊離の MPA 濃度が 2 倍に上昇しても臨床上的影響はほとんど無いものと考えられる。

MPA (0~200 μg/mL) によるジゴキシン (4ng/mL)、フェニトイン (20 μg/mL)、プロプラ

ノロール (200ng/mL)、テオフィリン (20 μg/mL) 及びワルファリン (3 μg/mL) の各蛋白結合に対する影響を調べた。

フェニトインとワルファリンの蛋白結合率は MPA 100 μg/mL 以上で有意に低下したが、この濃度は日本人における臨床での血中濃度 (最も高い用量である 2,000mg b.i.d.での C_{max}が 16~19 μg/mL) の 5 倍以上であり臨床には問題にならないと考えられる。テオフィリンでは MPA の存在により有意に低下したものの、テオフィリン単独での蛋白結合率は 52.8±0.5%と低く、MPA による影響は低いものと思われる。ジゴキシンとプロプラノロールの蛋白結合は MPA により、ほとんど影響されなかった。

MPA (50 μg/mL) の血漿蛋白結合に対する各種薬剤の影響

| ジゴキシン | | ナプロキセン | | プロプラノロール | | テオフィリン | | トルブタミド | |
|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|
| 濃度 (ng/mL) | MPA の結合率 (%) | 濃度 (μg/mL) | MPA の結合率 (%) | 濃度 (ng/mL) | MPA の結合率 (%) | 濃度 (μg/mL) | MPA の結合率 (%) | 濃度 (μg/mL) | MPA の結合率 (%) |
| 0 | 98.2±0.1 | 0 | 97.7±0.1 | 0 | 97.6±0.2 | 0 | 97.2±0.2 | 0 | 98.2±0.1 |
| 2 | 98.1±0.1 | 25 | 97.7±0.1 | 200 | 97.6±0.1 | 15 | 97.1±0.1 | 50 | 97.9±0.1* |
| 10 | 98.2±0.2 | 100 | 97.8±0.1 | 500 | 97.5±0.1 | 50 | 97.1±0.2 | 100 | 97.6±0.1* |
| 20 | 98.1±0.1 | 250 | 97.4±0.1* | 1000 | 97.5±0.2 | 100 | 97.0±0.2 | 250 | 96.2±0.2* |

* : p < 0.05 (対試験薬物無添加時) 各値は平均値 (SD) を示す (n=3)

ジゴキシン、フェニトイン、プロプラノロール、テオフィリン及びワルファリンのヒト血漿蛋白結合に対する MPA の影響

| MPA (μg/mL) | 血漿蛋白結合率 (%) | | | | |
|-------------|----------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|
| | ジゴキシン (4ng/mL) (n=2) | フェニトイン (20 μg/mL) (n=3) | プロプラノロール (200ng/mL) (n=3) | テオフィリン (20 μg/mL) (n=3) | ワルファリン (3 μg/mL) (n=3) |
| 0 | 36.9 | 90.0±0.9 | 82.8±0.8 | 52.8±0.5 | 99.2±0.1 |
| 5 | 37.7 | 90.2±0.7 | 83.6±1.0 | 48.3±2.0* | 99.2±0.1 |
| 25 | 36.2 | 89.6±0.6 | 83.5±1.3 | 45.1±0.2* | 99.1±0.1 |
| 50 | 37.5 | 89.0±1.0 | 83.3±0.9 | 44.0±2.0* | 99.1±0.1 |
| 100 | 37.1 | 86.8±0.3* | 82.6±1.2 | 45.0±1.1* | 99.0±0.1* |
| 200 | 38.8 | 84.5±0.5* | 82.9±1.9 | 35.8±1.5* | 98.6±0.2* |

* : p < 0.05 (対 MPA 無添加時) 各値は平均±SD (ジゴキシンは平均のみ) を示す

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当しない (ノンコンパートメント解析により実施)

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数⁵²⁾

<外国人における成績>

参考値 : 0.044hr⁻¹ (k_{e1}=0.693/半減期より)

(4) クリアランス^{2,50)}

参考値 : 26L/hr (CL/F=投与量/AUC_tより)

(5) 分布容積

<外国人における成績>

3.75L/kg

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法

該当資料なし

（2）パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

1) 吸収部位

消化管

2) 腸肝循環⁵⁶⁾

〈参考：ラット〉

胆管カニュレーションを施した雄ラットに [1-¹⁴C] MMF 5mg/kg を経口投与し、投与後 1 時間までに排泄された胆汁（胆汁中放射能は投与量の 33%）を胆管カニュレーションを施した他の雄ラットに再び経口投与したところ、投与後 24 時間までに胆汁及び尿中にそれぞれ投与放射能の 64.9 %及び 21.0%が排泄された。この結果から、胆汁中排泄された放射能の大部分（約 85%）が再吸収されることが明らかとなった。また、胆汁中放射能の大部分（80%）は MPAG であった。

5. 分布

（1）血液－脳関門通過性

該当資料なし

（2）血液－胎盤関門通過性

ラットにおける生殖毒性試験において催奇形性及び出生児毒性が認められたことから本薬が胎児へ移行することが明らかになったため、胎児移行性試験は実施していない。

（3）乳汁への移行性⁵⁷⁾

〈参考：ラット〉

授乳ラットに [1-¹⁴C] MMF (6mg/kg) を単回経口投与したところ、乳汁中放射能濃度は投与後 24 時間まで徐々に上昇した。母獣血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比は投与後 8 時間まで 0.2 以下、投与後 24 時間で約 0.5 であった。乳汁中には MPA 及び MPAG が主に認められたことから、MPA 及び MPAG は乳汁中へ一部移行することが示唆された。

（4）髄液への移行性

該当資料なし

（5）その他の組織への移行性

1) 組織内分布（参考：ラット）

雄ラットに [1-¹⁴C] MMF 5mg/kg を単回経口投与し、MPA 由来放射能の分布を検討したところ、投与された放射能は組織中に非常に速やかに分布し、消化管を除くすべての組織において投与後 0.5 時間以内に最高濃度を示し、特に吸収、代謝及び排泄に関与する組織（胃、腎臓、肝臓、小腸及び大腸）及び骨に高い放射能が認められた。また、組織からの放射能の消失は速やかであった。投与後 48 時間には、小腸、腎臓、骨及び副腎に低濃度の放射能がわずかに認められたに過ぎず、その他の組織中濃度は、検出限界値程度にまで低下し、大部分の放射能は体外に排泄された。⁵⁸⁾

雄ラットに [M-¹⁴C] MMF 6mg/kg を単回経口投与し、モルフォリン由来放射能の分布を検討したところ、[1-¹⁴C] MMF と同様に速やかな分布及び消失が認められた。投与後 48 時間では

肝臓、膀胱、腎臓及び皮膚に低濃度の放射能がわずかに認められたに過ぎず、大部分の放射能は体外に排泄された。⁵⁹⁾

以上の結果からラットに MMF を単回経口投与すると、MPA 由来もしくはモルフォリン由来の放射能は速やかに全身に分布した後、速やかに排泄され、特定の組織中に残留しないことが示唆された。

2) 全身オートラジオグラフィー (WBA) (参考: ラット)^{60, 61)}

組織計数法で得た結果と WBA の分布及び消失の結果は一致した。更に計数法で測定しなかった小臓器及び腺組織への分布を検討したところ、[1-¹⁴C] MMF では骨髄への分布が明らかとなり、[M-¹⁴C] MMF ではハーダー腺、鼻粘膜、顎下腺、歯及び脊髄への分布が認められた。

3) 血球への分配 (参考: ラット、イヌ、サル)

ラット、イヌ及びサルに [1-¹⁴C] MMF 5mg/kg を単回経口及び静脈内投与し、放射能の血液中及び血漿中濃度を測定したところ、血液中濃度/血漿中濃度は 0.5~0.6 であったことから、血球への分配は非常に少なく、放射能の大部分が血漿中に存在していることが示唆された。

(6) 血漿蛋白結合率

〈外国人における成績〉

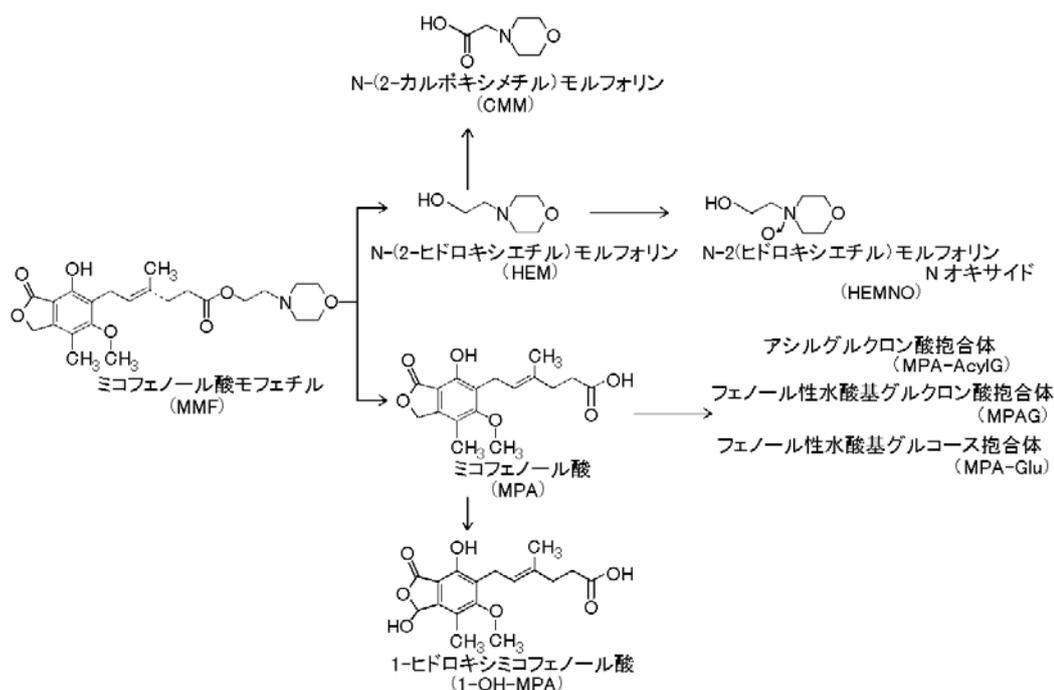
[1-¹⁴C] MPA 及び [1-¹⁴C] MPAG の *in vitro* におけるヒト血漿蛋白への結合率はそれぞれ 97~98% 及び約 83% であり、その大部分 (MPA の場合約 96%) は血清アルブミンへの結合であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝経路

MMF は投与後速やかに消化管粘膜、肝臓、血液及び血漿で活性本体である MPA と HEM に加水分解される。その後 MPA は酸化又は抱合反応を受けて 1-ヒドロキシミコフェノール酸 (以下 1-OH-MPA と略す)、MPAG、MPA のアシルグルクロン酸抱合体 (以下 MPA-AcyIG と略す) 及び MPA グルコース抱合体 (以下 MPA-Glu と略す) に変換される。一方、HEM は酸化反応を受けて CMM 又は HEMNO に変換される。



2) *In vitro*代謝

サル及びヒトにおいてはMMF からMPA への加水分解活性は肝臓で最も高く、次いで消化管粘膜、腎臓及び肺で高く血漿で低かった。

肝ミクロソーム中MPA のグルクロン酸抱合活性はイヌで最も高く、次いでマウス、ヒト、サル及びラットの順であった。

3) *In vivo*代謝 (参考: ラット、イヌ、サル)

[1-¹⁴C] MMF 投与後のラット、イヌ及びサルの血漿及び尿中にはMPA 及びMPAG が主に認められた。また、イヌの血漿及び尿中にはその他に1-OH-MPA 及びMPA-Glu が認められ、代謝に種差のあることが明らかとなった。また、ラット胆汁中にはMPAG が主に認められ、MPA も若干認められた。

[M-¹⁴C] MMF 投与後のラット、イヌ及びサルの血漿及び尿中にはCMM、HEM 及びHEMNO が主に認められた。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率⁶²⁾

〈参考: ラット〉

雄ラットにMMF 30mg/kg を連日経口投与し、最終投与後24時間の総チトクロームP-450量及びチトクロームP-450酵素活性を測定したところ、顕著な誘導若しくは阻害しないことが示唆された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合⁵⁶⁾

〈参考: ラット〉

胆管カニュレーションを施した雄ラットに[1-¹⁴C] MMF (5mg/kg) を単回経口投与したところ、投与後24時間までに胆汁及び尿中に排泄された放射能は投与量のそれぞれ77.3及び21%であった。このことから、本薬のラットにおける吸収率はほぼ100%であり、血漿中放射能から求めた吸収率が若干低いのは、初回通過効果によるものであることが示唆された。また胆汁中に排泄された放射能の大部分(約85%)が再吸収されることが明らかとなった。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

〈外国人における成績〉

4名の健康成人に、1,000mgの[1-¹⁴C] MMF (2.73MBq) を単回経口投与し、投与後7日目までの尿中及び糞中放射能を測定した。投与後72時間以内に投与量の約90%が尿中に、約5%が糞中に回収された。尿中放射能の96.3%がMPAGに相当し、その他の代謝物はMPAが0.7%、MPAのアシルグルクロン酸抱合体が0.4%であった。以上の結果から、MMFは経口投与後、ほとんどがMPAGとして尿中に速やかに排泄されることが明らかとなった。⁶¹⁾

12名の健康成人にMMF 1,000mgを単回経口投与し、MPA及びMPAGの尿中への排泄を検討した。投与後48時間までにMPAとして0.66%、MPAGとして68%が尿中に排泄された。

4名の健康成人に、1,000mgの[M-¹⁴C] MMF (3.7GBq/mg) を単回経口投与し、モルフォリン部分の代謝及び排泄について検討した。投与後24時間で尿中に投与量の92.1%が、168時間までに94.4%が回収された。主代謝物はCMMであり、総放射能の80.8%を占め、その他にHEM (2.92%)、HEMNO (4.66%) が検出された。これらの結果から、MMF単回経口投与後、モルフォリン部分はほとんどがCMMとして尿中に速やかに排泄されることが明らかとなった。

健康成人に[1-¹⁴C] MMF (2.73MBq) を単回経口投与した際の尿中総放射能及び代謝物⁶³⁾

| 時間 (hr) | 投与量に対する割合 (%) | | | |
|---------|---------------|-------------|------------|-----------------|
| | 放射能 | MPA | MPAG | U1 ^a |
| 0-2 | 23.7 ±2.37 | 0.180±0.207 | 22.4 ±2.14 | 0.212±0.307 |
| 2-4 | 9.27±2.58 | 0.059±0.118 | 8.77±2.48 | 0.033±0.066 |
| 4-8 | 12.1 ±3.79 | 0.028±0.032 | 11.7 ±3.74 | 0.000±0.000 |
| 8-12 | 10.5 ±3.14 | 0.015±0.019 | 10.3 ±3.12 | 0.030±0.060 |
| 12-24 | 17.4 ±3.32 | 0.149±0.104 | 17.0 ±3.48 | 0.044±0.089 |

| 時間 (hr) | 投与量に対する割合 (%) | | | |
|-------------------|----------------|--------------------|-----------------|--------------------|
| | 放射能 | MPA | MPAG | U1 ^a |
| 24-36 | 8.08±1.26 | 0.070±0.060 | 7.91±1.18 | 0.000±0.000 |
| 36-48 | 4.77±0.62 | 0.078±0.055 | 4.61±0.63 | 0.000±0.000 |
| 48-72 | 4.59±1.56 | 0.047±0.093 | 4.44±1.49 | 0.000±0.000 |
| 0-72 ^b | 90.4(100)±5.01 | 0.626(0.692)±0.549 | 87.1(96.3)±4.34 | 0.320(0.354)±0.516 |

各値は平均値±SDを示す (n=4)

a : MPA のアシルグルクロナイド b : () 内は総放射能に対する割合 (%) を示す (n=4)

7. 排泄

〈外国人における成績〉⁶³⁾

健康成人 4 名に 1,000mg の [1-¹⁴C] MMF を単回経口投与したところ、投与後 72 時間以内に投与した放射能の約 90%が尿中に、約 5%が糞中に回収された。尿中主代謝物は MPAG であり、尿中総放射能の 96.3%を占めていた。

8. トランスポーターに関する情報

MPA 及び MPAG は hOAT1 及び hOAT3 の阻害作用を有し、考慮しすぎる必要はないものの、低アルブミン血症や腎障害を伴う患者においては hOAT1 及び hOAT3 を阻害する濃度に到達する可能性がある、との報告がある。⁶⁴⁾

hOAT1 及び hOAT3 に対する MPA と MPAG の IC₅₀ 値

| | IC ₅₀ 値 (μM) | |
|-------|-------------------------|-------------|
| | MPA | MPAG |
| hOAT1 | 10.7±1.7 | 512.3±109.7 |
| hOAT3 | 1.5±0.4 | 69.1±23.2 |

平均値±SE

9. 透析等による除去率

1) 腹膜透析 ⁶⁵⁾

〈外国人における成績〉

GFR<10mL/min : MPA の AUC が 15~59%低下したが、C_{max}、T_{max} には影響なかった。

GFR>40mL/min : MPA 及び MPAG の AUC に有意な影響はなかった。

非透析日の MPA の AUC と GFR の間には逆の相関 (r=0.81、p<0.05) が認められた。

2) 血液透析

〈外国人における成績 (腎機能低下患者での薬物動態)〉

血液透析を施行中の患者 8 名での単回投与及び反復投与試験で、健康成人に比較して MPA 濃度に有意な変化はなかった。⁶⁶⁾

31 名 (男性 23 名、女性 8 名) を 5 群に分け、健康成人 (GFR>80mL/min/1.73m²)、腎機能低下患者 (GFR50~80mL/min/1.73m²、GFR25~49mL/min/1.73m² 及び GFR<25mL/min/1.73m²) 及び透析患者 (GFR<25mL/min/1.73m²) に MMF 1,000mg を単回経口投与した際の血漿中 MPA 及び MPAG 濃度を測定した。MPA の薬物動態パラメータは腎機能低下が顕著な患者においても大きな変化は認められなかった。一方、MPAG については GFR が 25mL/min/1.73m² 以下の患者において有意な AUC₀₋₉₆ の増加と尿中排泄率の低下が認められた。これに関しては MMF が主として MPAG として尿中へ排泄されるためと考えられる。透析時の MPA 及び MPAG の薬物動態パラメータは透析前のそれと比べてほとんど差はなく、透析による影響はないことが示唆された。⁶⁷⁾

健康成人及び腎機能低下患者に MMF 1,000mg を単回投与した際の薬物動態パラメータ⁶⁷⁾

①MPA

| パラメータ | I (n=6) | II (n=6) | III (n=6) | IV (n=6) | V-A (n=6) | V-B (n=6) |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| T _{max} (hr) | 0.8±0.3 | 0.8±0.3 | 0.8±0.3 | 1.0±0.4 | 0.8±0.3 | 2.3±3.8 |
| C _{max} (μg/mL) | 25.3±8.0 | 26.0±3.8 | 19.0±13.2 | 16.3±10.8 | 16.1±7.3 | 7.1±2.8 |
| AUC _{0-96h} (μg·hr/mL) | 45.0±22.6 | 59.9±12.9 | 52.9±25.5 | 78.6±46.4 | 76.9±25.4 | 60.5±38.1 |
| RS Excreted* (%) | 0.29±0.33 | 0.04±0.05 | 0.60±0.81 | 0.12±0.22 | 0.13±0.25 | 0.20±0.44 |

* 投与後 96 時間までの尿中累積排泄率、各値は平均±SD で示す

②MPAG

| パラメータ | I (n=6) | II (n=6) | III (n=6) | IV (n=6) | V-A (n=6) | V-B (n=6) |
|--|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| T _{max} (hr) | 1.4±0.2 | 1.6±0.2 | 4.0±5.9 | 2.4±1.7 | 3.0±2.5 | 2.2±0.5 |
| C _{max} (μg eq.MPA/mL) | 27.9±6.0 | 30.5±6.8 | 27.3±8.9 | 32.0±10.6 | 37.8±13.9 | 32.6±11.2 |
| AUC _{0-96h} (μg eq.MPA·hr/mL) | 287±47 | 426±21 | 795±228 | 1,411±608 | 1,830±718 | 1,548±659 |
| RS Excreted* (%) | 72.0±14.5 | 71.8±5.6 | 59.1±16.5 | 42.8±23.3 | 10.2±18.2 | 5.2±8.4 |

* 投与後 96 時間までの尿中累積排泄率、各値は平均±SD で示す

I : GFR>80 mL/min/1.73m²

II : GFR 50~80 mL/min/1.73 m²

III : GFR 25~49 mL/min/1.73 m²

IV : GFR<25 mL/min/1.73 m²

V-A : GFR<25 mL/min/1.73 m² 透析終了後に MMF 投与

V-B : GFR<25 mL/min/1.73 m² MMF 投与 3~4 時間後に透析 (約 3 時間)

10. 特定の背景を有する患者

1) 小児腎移植患者での薬物動態

①小児腎移植患者 (2~17 歳)¹⁵⁾

小児腎移植患者 (2~17 歳) に MMF 1 回 300~600mg/m² を 1 日 2 回反復経口投与した時の投与 3 ヶ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 ヶ月) 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 ヶ月目における MPA の薬物動態パラメータ

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

n ; 症例数

②小児腎移植患者 (生後 3 ヶ月~18 歳以下)

小児腎移植患者 (生後 3 ヶ月~18 歳以下) に MMF (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 AUC_{0-12h} は、MMF (カプセル) として 1 回 1,000mg を 1 日 2 回の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) | T _{max} (hr) | C _{max} (μg/mL) ^a | AUC _{0-12h} (μg·hr/mL) ^a |
|-----------|----------------------------|-----------------------|---------------------------------------|--|
| 移植後 7 日目 | 3 ヶ月~<2 歳 (6) ^b | 3.03±4.70 | 10.3±5.80 | 22.5±6.66 |
| | 3 ヶ月~<6 歳 (17) | 1.63±2.85 | 13.2±7.16 | 27.4±9.54 |
| | 6 歳~<12 歳 (16) | 0.943±0.546 | 13.1±6.30 | 33.2±12.1 |
| | 12 歳~18 歳 (21) | 1.16±0.830 | 11.7±10.7 | 26.3±9.14 ^c |
| | 全患者 (54) | 1.24±1.70 | 12.6±8.37 | 28.7±10.5 |
| 移植後 3 ヶ月目 | 3 ヶ月~<2 歳 (4) ^b | 0.725±0.276 | 23.8±13.4 | 47.4±14.7 |
| | 3 ヶ月~<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) | 0.978±0.484 | 17.9±9.57 | 53.6±20.3 ^d |
| | 全患者 (46) | 1.05±0.507 | 22.5±11.8 | 54.9±19.6 ^e |
| 移植後 9 ヶ月目 | 3 ヶ月~<2 歳 (4) ^b | 0.604±0.208 | 25.6±4.25 | 55.8±11.6 |
| | 3 ヶ月~<6 歳 (12) | 0.869±0.479 | 30.4±9.16 | 61.0±10.7 |

| 測定時期 | 年齢範囲 (例) | T _{max} (hr) | C _{max} (μg/mL) ^a | AUC _{0-12h} (μg·hr/mL) ^a |
|------|--------------|--------------------------|--|---|
| | 6歳～<12歳 (11) | 1.12±0.462 | 29.2±12.6 | 66.8±21.2 |
| | 12歳～18歳 (14) | 1.09±0.518 | 18.1±7.29 | 56.7±14.0 |
| | 全患者 (37) | 1.03±0.488 | 25.4±11.1 | 61.1±15.7 |

a : 600mg/m²に補正した b : 3ヵ月～<6歳と重複する c : n=20 d : n=16 e : n=45

2) 腎機能低下患者での薬物動態 (外国人における成績)

「VII-9. 透析等による除去率」参照

3) 心移植患者での薬物動態 (外国人における成績)⁵³⁾

心移植患者に MMF 1回 1,500mg 1日2回を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 _{0-12h} (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ヵ月 | 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 (外国人における成績)⁵⁴⁾

肝移植患者に MMF 1回 1,000mg 1日2回7日間の静脈投与に引き続き、MMF 1回 1,500mg 1日2回を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 _{0-12h} (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ヵ月後(n=14) | 1.07±0.600 | 29.3±17.2 | 60.6±18.4 |

平均値±SD、n ; 症例数

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

<効能共通>

- 1.1 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女性に投与する際は、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、問診、妊娠検査を行うなどにより、妊娠していないことを定期的に確認すること。[9.4、9.5 参照]

<臓器移植及び造血幹細胞移植>

- 1.2 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。

<ループス腎炎>

- 1.3 本剤の投与はループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。

<解説>

- 1.1 本剤は催奇形性が報告されているため、妊娠する可能性のある女性へ本剤を投与する場合の注意事項として設定した。妊婦、妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。
- 1.2 移植後の免疫抑制には、作用機序や副作用の異なる薬剤を組み合わせた多剤併用療法が一般的に行われている。免疫抑制剤を有効かつ安全な使用するために設定した。
- 1.3 ループス腎炎において本剤を適切に使用するためには、ループス腎炎の免疫療法に対する十分な知識等が必要なことから設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.3 本剤投与中は生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

<解説>

- 2.1 医療用医薬品に一般的な注意事項として記載した。
本剤成分によるショック症状の既往がある患者では本剤の成分に対する抗体が存在する可能性があることから、本剤に対して過敏症の既往歴のある患者に対しては投与を避ける必要があるため設定した。
- 2.2 動物実験（ラット及びウサギ）において臨床用量より低い用量（0.03～0.92 倍）で胎児毒性がみられたことより禁忌に設定した。→（「IX. 非臨床試験に関する項目」参照）
- 2.3 免疫抑制下で生ワクチンを接種した場合、ワクチン株の異常増殖又は毒性の復帰があらわれるおそれがあるため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

- 8.1 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。[11.1.1-11.1.3、11.1.5 参照]
- 8.2 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。
 - 8.2.1 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。[11.1.1-11.1.4、11.1.7 参照]
 - 8.2.2 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。[11.1.5 参照]
- 8.3 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すること。[11.1.4 参照]
- 8.4 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。
- 8.5 重度の腎障害が起こることがあるので、頻回に臨床検査（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うこと。[11.1.10 参照]
- 8.6 心障害が起こることがあるので、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すること。[11.1.11 参照]

<腎移植後の難治性拒絶反応の治療>

- 8.7 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。

<解説>

- 8.1 過度の免疫抑制によると考えられる進行性多巣性白質脳症（PML）⁵⁾が腎移植、心移植、肺移植の患者で報告されたため、過剰免疫による感染又は感染の再活性化の注意事項として日和見感染症及びPMLを記載した。
腎臓移植後の免疫抑制には、一般に多剤併用療法が行われている。これにより、免疫抑制効果が過度に発現した場合、感染に対する感受性の上昇や、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍、特に皮膚での悪性腫瘍が発現しているため、多剤併用療法による過度の免疫抑制には十分注意して使用すること。
- 8.2 本剤では、感染症状、骨髄機能抑制、下痢等の消化器症状が報告されている。また、他の免疫抑制剤と同様に、皮膚癌等が報告されているため設定した。
 - 8.2.1 本剤投与下の副作用を早期に発見するための注意事項として設定した。本剤投与による免疫抑制下では、感染に対する感受性の増加や、青痣ができやすい等の予期せぬ挫傷、出血又は立ちくらみ、動悸、息切れ等の貧血症状等の骨髄機能抑制症状、下痢等の消化管症状があらわれることがあることを患者に説明し、これらが発現した場合は直ちに申し出て、適切な処置を受けるよう指導すること。
 - 8.2.2 日光光線の構成成分である紫外線は、皮膚癌の原因となる⁶⁸⁾。免疫抑制剤による皮膚癌発現の可能性を下げるために日光やUV光線への曝露を防ぐ具体的な方法を挙げて注意を喚起する目的で記載した。
- 8.3 本剤投与による重度の血液障害症状をいち早く把握するために設定した。また、発現した場合の本剤の処置を含む対処についても記載した。
重度の好中球減少が発現した場合、重篤な場合は無顆粒球症を経て死亡に至ることもあるため、患者の安全性を確保するうえで、投与に際しては頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常を認めた場合には減量、休薬等の処置が必要である。
- 8.4 プリン代謝経路は、リボース 5-リン酸とアデノシントリフォスフェイト (ATP) →→5-ホスホリボシル 1-ジフォスフェイト (PRPP) →→イノシンモノフォスフェイト (IMP) →→ヒポキサンチン→→尿酸であり、また、IMP からグアノシンモノフォスフェイト (GMP) やアデノ

シンモノフォスフェイト (AMP) への代謝がある。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) は、ヒポキサンチンあるいはグアニンと PRPP から IMP へフィードバックする経路の酵素である。HGPRT が欠如すると、PRPP が salvage 系で使用されないため、細胞内濃度が上昇してプリン の過剰産生とその結果として尿酸の増加が引き起こされる。本剤は、IMP から GMP へ代謝を触媒する酵素を阻害するため、さらに尿酸の増加を起し、症状を悪化させる可能性があるため、HGPRT が欠如している患者に使用する場合には注意が必要である。なお、HGPRT 完全欠損症が Lesch-Nyhan 症候群であり、部分欠損症が Kelley-Seegmiller 症候群である。

8.5 及び 8.6 国外の臨床試験及び使用経験において報告された有害事象に基づき設定した。

8.7 多くの場合、急性拒絶反応を治療するための第一選択薬としてメチルプレドニゾロンのパルス療法が行われる。それが無効あるいは十分な効果が得られないと判断された場合は、他の免疫抑制剤が用いられることがある。

腎移植後の治療においては、他の治療薬の効果が得られない場合や副作用等が発現した場合、また他の治療薬を投与された後に再び拒絶反応が発現した場合、すなわち「難治性拒絶反応」と診断された患者に、本剤を投与すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

<製剤共通>

9.1.1 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。

9.1.2 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。[16.6.2 参照]

9.1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者

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。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。[11.1.1 参照]

<懸濁用散>

9.1.4 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 1mL 中 1mg 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。

9.1.5 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 1mL 中 399mg の D-ソルビトールを含有する。

<解説>

9.1.1 国外の臨床試験 5-7) の米国での集計において、本剤の投与は、出血及び穿孔をはじめとする消化器系有害事象の発現と関連性があったことから、重篤な消化器系疾患を有する患者へは慎重に投与することと設定し、重篤な消化器系疾患のある患者への投与に対して注意を喚起する目的で記載した。

9.1.2 腎移植後臓器機能再開遅延患者と、状態の安定した腎移植患者との C_{max} 及び AUC_{0-12} を比較した。腎移植後臓器機能再開遅延患者における MPA の AUC_{0-12} は対照群よりやや低く、 C_{max} は低下していたが、MPAG の AUC_{0-12} は対照群と比較して 2~3 倍高い値を示した。長期の MPAG に対する曝露についての安全性データはないことより血漿中の高濃度の MPAG による副作用が発現するおそれがあるため、腎移植後臓器機能再開遅延患者に対する本剤の投与を慎重に行うこととした。

ただし、活性代謝物である MPA 濃度に差がほとんどないことや安全性の観点からも、腎移植後臓器機能再開遅延患者に対する投与量を減量する等の必要はないものと考えられる⁵⁾。

- 9.1.3 国内で、免疫抑制剤を投与された症例において、ウイルス性肝炎の再活性化による再燃症例が蓄積されたことにより、免疫抑制剤共通として注意喚起を行うこととなった。
- 9.1.4 懸濁用散は、添加物として L-フェニルアラニン化合物であるアスパルテームを含有するため、フェニルケトン尿症の症状を悪化させるおそれがある。フェニルケトン尿症の患者に投与する場合は、症状の増悪に注意し慎重に行う必要がある。
- 9.1.5 懸濁用散は、添加物として D-ソルビトールを含有するため、遺伝性フルクトース不耐症の症状を悪化させるおそれがある。遺伝性フルクトース不耐症の患者に投与する場合は、症状の増悪に注意し慎重に行う必要がある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 慢性腎不全の患者

血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。[7.1、16.6.2 参照]

9.2.2 重度の腎障害のある患者

重度の腎障害のある心移植、肝移植、肺移植患者に対する臨床試験は実施していない。

<解説>

- 9.2 重度の慢性腎不全の患者 (GFR<25mL/分/1.73m²) に本剤を投与した時、主として尿中へ排泄される血漿中 MPAG の AUC が、軽度の腎障害あるいは健康成人に比較して高い値を示した。高濃度の血漿中 MPAG に対する長期間曝露の安全性に関するデータはないことより、重度の慢性腎不全の患者に本剤を投与した時には血漿中の高濃度の MPAG による副作用が発現するおそれがあるため設定した。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性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。本剤には催奇形性がある。[1.1、9.5、14.2.1 参照]

9.4.1 本剤は催奇形性が報告されていること。

9.4.2 本剤の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。

9.4.3 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。

9.4.4 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に確認すること。妊娠が疑われる場合には、直ちに担当医に連絡すること。

<解説>

- 9.4 本剤に曝露したヒトにおいて催奇形性が報告されている。妊娠する可能性のある女性へ本剤を投与する場合には、以下の注意事項を患者に説明し、理解させた後に使用すること。
- ・本剤の投与開始前に妊娠検査が陰性であるとの結果を確認してから投与を開始すること。
 - ・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、問診や妊娠検査などによって妊娠していないことを定期的に確認すること。
 - ・妊娠が疑われる場合には、直ちに担当医に連絡すること。
- なお、避妊期間の設定根拠としては、通常の薬剤の wash out 期間である 4 週間に安全のため 2 週間を加えて、6 週間とした。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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、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。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^{69),70)}。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。
[1.1、2.2、9.4、14.2.1 参照]

<解説>

9.5 欧米をはじめとした国内外の集積情報より、本剤の曝露を受けた妊娠症例(母体)において報告された催奇形性及び流産について記載した。

【妊娠転帰に関する報告】

①全米移植妊娠登録機関(NTPR: National Transplantation Pregnancy Registry)に報告されたミコフェノール酸 モフェチルを含む複数の免疫抑制剤を服用した腎移植患者18例(妊娠26件)において、15件が生産、11件が自然流産であった。この生産小児15例のうち4例(26.7%)に、爪の形成不全及び第5指の短小(1例)、口唇口蓋裂及び小耳症(1例)、小耳症(1例)、及び口唇口蓋裂、横隔膜ヘルニア、小耳症、心奇形を伴う乳児死亡(1例)が報告された。⁷¹⁾

②米国にて1995年から2007年にかけて収集された市販後データの報告では、妊娠中にミコフェノール酸製剤*が投与された女性77例において、自然流産が25例、胎児または新生児の奇形が14例確認され、そのうち6例に耳の異常がみられた。

*: ミコフェノール酸 モフェチルまたはミコフェノール酸(本邦未発売)

Prescribing Information for mycophenolate. RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY (REMS) Single Shared System for Mycophenolate, 2013

③欧州 ENTIS (European Network of Teratology Information Services)により1998年から2011年にかけて特定された、妊娠期間にミコフェノール酸製剤*に曝露した症例に関する報告では、ミコフェノール酸製剤による治療後に妊娠が確認された57件のうち、自然流産が16件、妊娠中絶が12件、出生児が29件であり、また、これらの患者における流産のリスクを生存率分析を用いて算出したところ、約45%(95% CI 29～66%)であったとされている。⁶⁹⁾

*: ミコフェノール酸 モフェチルまたはミコフェノール酸(本邦未発売)

④全米移植妊娠登録機関(NTPR)に集積したミコフェノール酸製剤を含む複数の免疫抑制剤に曝露した妊婦97例(うち1例は双生児のため98例の児)において、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。なお、他の免疫抑制剤を使用した例において、流産が0～33%*、催奇形性が4～5%に認められた。⁷⁰⁾

*: 0%の報告は心肺移植を行った妊婦5例のみの妊娠転帰である。

ラット、ウサギについては「IX-2(5)生殖発生毒性試験」参照。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行(6mg/kg 単回投与)が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータはない。[16.5.2 参照]

<解説>

9.6 「VII-5(3)乳汁への移行性」参照

(7) 小児等

9.7 小児等

<腎移植における拒絶反応の抑制>

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。低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

<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>

<ループス腎炎>

〈造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈解説〉

9.7 小児腎移植における拒絶反応の抑制に関する投与対象年齢として、米国添付文書においては3ヵ月～18歳について承認されている。また、欧州添付文書においては2～18歳について承認されており、2歳未満の小児に関しては十分な安全性、有効性データは限られていることから推奨用量を提示することはできないため、この年齢群への投与は推奨されていない。

一方、厚生労働科学研究小児疾患臨床研究事業「小児腎移植におけるミコフェノール酸 モフェチルの有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究」の対象患者25例の年齢層別症例数は、6歳未満；7例、6歳以上12歳未満；7例、12歳以上；11例で、平均10.5歳(2～17歳)であった。当該研究では、本剤の600～1,200mg/m²/日(上限2,000mg/日)分2経口投与による安全性が示唆された。また、国内の製造販売後調査の小児症例40例の年齢層別症例数は、2歳未満；1例、2歳以上6歳未満；8例、6歳以上12歳未満；19例、12歳以上；12例、平均8.8歳(1～14歳)であった。当該調査では、前述のとおり1回の投与量(体重及び性別から推定される近似体表面積を用いた概算)はほぼ300～600mg/m²の範囲内であり、1日最大投与量は2,000mgであった。小児における副作用発現症例率は57.5%(23/40例)であり、15歳以上65歳未満(成人)の67.1%(253/377例)に比較し発現率は低値であった。

以上のことから、米国及び欧州において承認されている小児の投与対象年齢及び添付文書の注意喚起並びに国内の使用経験を踏まえ、国内添付文書について、使用上の注意の「小児等への投与」の項に腎移植における拒絶反応の抑制に対する小児の投与対象年齢に関する注意を記載した。

また、国外での小児腎移植患者を対象とした臨床試験における副作用の種類及び発現率を追記し、成人に投与した場合との違いを記載した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

観察を十分に行い、必要に応じて用量等の調節を行うこと。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。

〈解説〉

9.8 多剤併用療法に本剤が処方されている高齢者では、非高齢者と比較して、ある種の感染症(サイトメガロウイルス組織侵襲性疾患を含む)や消化管出血、肺水腫などの危険性が増加する可能性があるため設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(使用しないこと)

| 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) [2.3参照] | 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。 |

〈解説〉

免疫抑制下で生ワクチンを接種した場合、ワクチン株の異常増殖又は毒性の復帰があらわれるおそれがあるため設定した。

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 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 ミゾリビン | 骨髓機能抑制が起こるおそれがある。 | 両剤とも骨髓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 コレスチラミン コレスチミド | | コレスチ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。 |
| マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤 | | 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 | | 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 | | 併用により、本剤の C _{max} 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) | | 併用により、本剤のトラフ値が約 50% 低下したとの報告がある。併用薬により腸内細菌叢が変化することにより、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。 |
| リファンピシン | | 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 | 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し、本剤の代謝物及びアシクロビル、ガンシクロビル等の血中濃度が上昇する。 |
| 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。 |

<解説>

アザチオプリン、ミゾリビン

アザチオプリン、ミゾリビンはミコフェノール酸 モフェチル (MMF) と同様、核酸合成阻害剤に分類される薬剤であり、MMF と同様の作用機序を有している。また、アザチオプリン又はミゾリビンによる骨髓機能抑制の報告⁷²⁻⁷⁴⁾がある。これらの薬剤を併用することにより、骨髓抑制作用が増強されることが考えられる等の理由から注意が必要である。

シクロスポリン

国外において、移植後 3 ヶ月以上経過し移植腎機能が安定している被験者を対象として、シクロスポリン+プレドニゾン+MMF 治療群とプレドニゾン+MMF 治療群で、MPA の血中

濃度を比較した結果、シクロスポリン+プレドニゾロン+MMF 治療群における MPA トラフ値は、プレドニゾロン+MMF 治療群と比較して著しく低値であったとの報告⁷⁵⁾がある。また、動物実験において、MPA の代謝物である MPAG の胆汁中への排泄に關与する MRP 2 (Multidrug Resistance-Associated Protein 2) をシクロスポリンが阻害したとの報告⁷⁶⁻⁷⁷⁾がある。シクロスポリンにより MPAG の胆汁中への排泄が阻害され腸肝循環が減少するため MPA の血中濃度が低下すると考えられている。

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

国外において、コレステラミン 4,000mg を 1 日 3 回 4 日間投与された健康成人に MMF 1,500mg を単回投与した場合に、MPA の AUC が 40%減少したとの報告⁷⁸⁾がある。明確な機序は不明だが、MPA は MPAG となって胆汁中に排泄され腸肝循環するため、MPAG が小腸内でコレステラミンと結合するためではないかと考えられている。従って、腸肝循環を阻害する薬剤と併用すると本剤の効果が減弱する可能性がある。コレステミドは、消化管で胆汁酸を吸着して排泄を促進することにより胆汁酸の腸肝循環を阻害する働きがある。

マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤

国外において、慢性関節リウマチ患者*に対して MMF2,000mg を単回投与したとき、マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤によって、MPA の AUC₀₋₂₄ は絶食状態の AUC₀₋₂₄ と比較して約 17%、C_{max} は 37%減少したとの報告がある。血漿 MPAG も同様の減少を示した⁵³⁾。これは、低酸性下において薬物の溶出や加水分解が抑制されること、マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤が持つキレート作用により本剤の吸収を減少させて効果を減弱させたことなどが考えられる。

*：国内では慢性関節リウマチ患者に対する投与は承認されていない。

慢性関節リウマチの患者に本剤 2,000mg を単回投与した際の

絶食時、食後及び制酸剤併用時の血漿中 MPA 及び MPAG の薬物動態パラメータ

①MPA

| パラメータ | 絶食時 | 食後** | 制酸剤併用時 |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| AUC ₀₋₁₂ (μg·h/mL) | 61.5 (21.8) | 60.6 (21.3) | 54.0 (19.7) |
| AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL) | 79.9 (23.0) | 77.5 (20.9) | 66.5 (24.6) |
| C _{max} (μg/mL) | 23.8 (11.6) | 18.0 (4.86) | 14.8 (6.74) |
| T _{max} (h) | 1.1 (0.5) | 1.7 (0.7) | 1.1 (0.5) |

各値は平均値 (SD) を示す (n=10)

②MPAG

| パラメータ | 絶食時 | 食後** | 制酸剤併用時 |
|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| AUC ₀₋₁₂ (μg eq.MPA·h/mL) | 345 (123) | 410 (112) | 298 (111) |
| AUC ₀₋₂₄ (μg eq.MPA·h/mL) | 508 (168) | 580 (149) | 455 (169) |
| C _{max} (μg eq.MPA/mL) | 52.7 (20.0) | 68.4 (12.7) | 38.8 (12.2) |
| T _{max} (h) | 2.6 (0.7) | 3.0 (0.7) | 3.0 (0.9) |

各値は平均値 (SD) を示す (n=10)

**：食事の内容；オレンジジュース 180mL、卵 2 個 (スクランブルエッグ)、ベーコン 3 切れ、トースト 1 枚 (バター、グレープゼリー付き)、カフェイン抜きのコーヒー 1 杯 (砂糖、ミルク入り)

ランソプラゾール

MMF とランソプラゾールの併用により、MMF の吸収が低下した (MPA の平均 C_{max} が 30% 減少、AUC₀₋₁₂ が 25%減少) との報告⁷⁹⁾がある。ランソプラゾールによる胃内 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

国外において、腎移植患者でのセベラマーと MMF 併用時の薬物動態試験の結果、併用により MPA の C_{max} が 30%、AUC₀₋₁₂ が 25%低下したとの報告⁸⁰⁾がある。本剤とセベラマーを併用する場合には、本剤の吸収に対する影響を最小にするため、本剤服用後 2 時間は間隔をあけてセベラマーを服用することが推奨されている。

シプロフロキサシン、アモキシシリン・クラブラン酸 (合剤)

国外において、腎移植患者に MMF とシプロフロキサシン又は MMF とアモキシシリン・クラ

ブラン酸（合剤）の経口投与を開始した日より数日でMPAの血中トラフ値が約50%減少したとの報告^{81,82)}があること、また、国内においても併用症例が確認されていることから注意喚起を行うこととした。

リファンピシン

国外において、心肺移植患者でのMMFとリファンピシンの併用により、MPAのAUC₀₋₁₂が70%減少したとの報告⁸³⁾がある。MPAは、主に2種類のUDP-グリコシルトランスフェラーゼ（UGT）のイソフォーム、UGT1A8、UGT1A9によるグルクロン酸抱合反応によりMPAGに代謝される⁸⁴⁾。一方、リファンピシンはUGT1A9を誘導し、グルクロン酸抱合反応を1.7倍増加させることが*in vitro*試験で報告⁸⁵⁾されている。

リファンピシンによって代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。本剤とリファンピシンを併用する場合には、本剤の血中濃度をモニターするなど注意して併用すること。

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

アシクロビル、ガンシクロビルはMMFと共に腎排泄の薬剤であり、腎尿細管での分泌が競合してMMF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するおそれがあるため設定した。

バラシクロビルはアシクロビルの、バルガンシクロビルはガンシクロビルのそれぞれプロドラッグであり、消化管で容易に吸収され、速やかにアシクロビル又はガンシクロビルに代謝されるため、アシクロビル又はガンシクロビルと同様の体内動態を示すものと考えられるため設定した。

不活化ワクチン

MMFのもつ免疫抑制作用によりワクチンに対する抗体産生が抑制されるため、期待されたワクチン接種の効果が得られないおそれがあるため設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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、ニューモシスティス感染症、バ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、带状疱疹、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。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。[8.1、8.2.1、9.1.3 参照]

11.1.2 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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。[8.1、8.2.1 参照]

11.1.3 BKウイルス腎症（頻度不明）[8.1、8.2.1 参照]

11.1.4 血液障害

汎血球減少（1.4%）、好中球減少（0.6%）、無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（12.0%）、血小板減少（1.7%）、貧血（5.8%）、赤芽球癆（0.1%）があらわれることがある[8.2.1、8.3 参照]

11.1.5 悪性リンパ腫（0.2%）、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）（以上0.7%）

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がある。
[8.1、8.2.2 参照]

11.1.6 消化管障害

消化管潰瘍（1.1%）、消化管出血（0.3%）、消化管穿孔（0.1%）、イレウス（0.4%）があらわれることがある。

11.1.7 重度の下痢（頻度不明）

脱水症状に至った症例も報告されている。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。[8.2.1 参照]

11.1.8 アシドーシス、低酸素症（以上頻度不明）、糖尿病（0.5%）、脱水症（0.2%）

11.1.9 血栓症（0.2%）

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。

11.1.10 重度の腎障害（頻度不明）

腎不全、腎尿細管壊死、水腎症、腎機能障害があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.11 心障害

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）（0.1%）、肺高血圧症、心嚢液貯留（以上頻度不明）があらわれることがある。[8.6 参照]

11.1.12 肝機能障害（1.8%）、黄疸（0.2%）

AST、ALT、 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。

11.1.13 肺水腫（0.1%）、無呼吸（頻度不明）、気胸（0.1%）

11.1.14 痙攣（0.3%）、錯乱、幻覚、精神病（以上頻度不明）

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こと。

11.1.15 アレルギー反応（頻度不明）、難聴（0.1%）

<解説>

11.1.1 免疫抑制療法により、感染に対する感受性が増加する可能性があるため設定した。感染症の症状があらわれた場合には適切な治療を行うこと。

また、国内で、免疫抑制剤を投与された症例においてウイルス性肝炎の再活性化による再燃症例が蓄積されたことにより、免疫抑制剤共通として、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎の発現やC型肝炎の悪化について記載し、注意喚起を行うこととした。

11.1.2 及び 11.1.3 本邦において、主としてT細胞に作用する機序を有する免疫抑制剤による感染又は感染の再活性化に起因する副作用について検討した結果、免疫抑制剤共通として注意喚起を行うこととなった。

11.1.4 重度の好中球減少、汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少・白血球減少症（リンパ球減少を含む）、血小板減少、貧血が報告されている。患者の安全性を確保するうえで、投与に際しては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、休薬等の処置を行うこと。

赤芽球癆は、国内外において、本剤投与との因果関係が否定できない症例が報告されていることから記載した。

11.1.5 免疫抑制剤の多剤併用により過度に免疫抑制が発現した場合、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現している。このため、多剤併用療法による免疫抑制過剰には十分注意して使用すること。

11.1.7 本剤投与中に重度の下痢が発現し脱水に至った症例の報告が集積したため、「重度の下痢」を記載し、注意喚起することにした。

11.1.9-11.1.12 及び 11.1.14 国外の臨床試験及び使用経験において報告された有害事象に基づき設定した。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 ^{注1)} | | | |
|-----------------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|
| | 1%以上 | 1%未満 | 頻度不明 |
| 血液 | ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、赤血球数 | 網赤血球増加・減少、低色素性貧血 | 赤血球増加症、プロトロンビン時間延長、トロンボプ |

| | | | |
|-------|---|--|--|
| | 減少、好中球数増加、白血球数増加 | | ラスチン時間延長、斑状出血、点状出血 |
| 消化器 | 下痢（12.0%）、腹痛、嘔吐、嘔気、食欲不振、アミラーゼ上昇、腸炎、腹部膨満 | 胃炎、口内炎、便秘、膵炎、メレナ、消化不良、嚥下障害 | 腸絨毛萎縮 ^{注2)} 、直腸障害、鼓腸、歯肉炎、歯肉肥厚、口渇、口内乾燥 |
| 精神神経系 | | 頭痛、しびれ（四肢・舌等）、めまい、うつ、振戦、不眠、失神、ニューロパシー、不安、譫妄 | 筋緊張亢進、異常感覚、傾眠、発声障害、激越、情動障害、思考異常 |
| 肝臓 | AST、ALT、 γ -GTP、LDHの上昇 | Al-P、ビリルビン、LAPの上昇 | |
| 腎臓 | 尿路感染 | 出血性膀胱炎、BUN上昇、蛋白尿、クレアチニン上昇、血尿、尿閉 | 頻尿、遺尿、尿失禁、排尿困難 |
| 代謝異常 | 高尿酸血症（4.9%）、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、血清総蛋白減少、AG比異常、血清アルブミン低下、血糖値上昇、K上昇・低下、P、Cl、Naの低下、低カルシウム血症、高リン酸血症、痛風、低マグネシウム血症 | 循環血液量増加・減少、高カルシウム血症、低血糖、アルカローシス |
| 皮膚 | | 脱毛、発疹、蜂巣炎、瘡瘡、小水疱性皮疹、皮膚潰瘍 | 真菌性皮膚炎、皮膚肥厚、痒痒、発汗、男性型多毛症 |
| 呼吸器 | 鼻咽頭炎 | 副鼻腔炎、咳増加、胸水、喘息 | 呼吸困難、喀痰増加、過換気、無気肺、鼻出血、喀血、しゃっくり |
| 筋・骨格 | | 骨粗鬆症、関節痛、筋力低下、筋痛 | 下腿痠直 |
| 循環器 | | 高血圧、頻脈 | 起立性低血圧、低血圧、血管拡張、徐脈、静脈圧増加、血管痙攣 |
| 眼 | | 白内障 | 結膜炎、視覚障害、弱視、眼出血 |
| 耳 | | | 耳痛、耳鳴 |
| 内分泌 | | 甲状腺機能低下 | 副甲状腺障害、クッシング症候群 |
| その他 | 免疫グロブリン減少（3.6%）、発熱、サイトメガロウイルス抗体増加 ^{注3)} 、CRP上昇 | 倦怠感、浮腫、胸痛、体重減少、免疫グロブリン増加、ヘルニア、悪寒、出血、無力症 | 顔面浮腫、腹水、嚢腫（リンパ嚢腫、陰嚢水腫を含む）、体重増加、インフルエンザ様症状、疼痛、骨盤痛、頸部痛、インポテンス、蒼白、急性炎症反応 ^{注4)} |

注1) 発現頻度は使用成績調査を含む。

注2) 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3) 腎移植の効能又は効果追加時までの発現頻度は16.4%であった。

注4) 本剤による炎症反応であり、症状及び徴候として、発熱、関節痛、関節炎、筋肉痛、CRP等の炎症マーカーの上昇が複合的に発現することがある。

<参考情報>

項目別副作用発現頻度

| | 承認時(2000年12月)まで(腎移植) | 使用成績調査・特定使用成績調査 | | | | | |
|-----------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|
| | | 腎移植後の難治性拒絶反応治療使用成績調査 ^{*1)} | 長期投与特別調査 ^{*2)} (腎移植) | 心移植使用成績調査 ^{*3)} | 肝移植使用成績調査 ^{*3)} | 肺移植特別調査 ^{*4)} | 脾移植特定使用成績調査 ^{*5)} |
| 調査施設数 | 31 | 85 | 32 | 6 | 19 | 4 | 6 |
| 調査症例数 | 281 | 371 | 496 | 70 | 338 | 64 | 60 |
| 副作用等の発現症例数 | 220 | 192 | 296 | 45 | 177 | 43 | 35 |
| 副作用等の発現件数 | 968 | 370 | 699 | 154 | 298 | 101 | 87 |
| 副作用等の発現症例率(%) | 78.29 | 51.75 | 59.68 | 64.29 | 52.37 | 67.19 | 58.33 |
| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例(件数)率(%) | | | | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 101 (35.94) | 60 (16.17) | 186 (37.50) | 21 (30.00) | 89 (26.33) | 24 (37.50) | 22 (36.67) |
| 膿瘍 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 急性扁桃炎 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| アスペルギルス症 | — | 1 (0.27) | — | — | — | 1 (1.56) | — |
| 菌血症 | — | — | — | — | 6 (1.78) | — | — |
| 細菌性下痢 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 脳膿瘍 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 細気管支炎 | — | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 気管支炎 | 2 (0.71) | — | 3 (0.60) | 4 (5.71) | — | 2 (3.13) | — |
| 気管支肺炎 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 気管支肺アスペルギルス症 | — | 3 (0.81) | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| カンジダ症 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 蜂巣炎 | 1 (0.36) | 2 (0.54) | 1 (0.20) | — | 1 (0.30) | — | 1 (1.67) |
| クリプトコッカス症 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 膀胱炎 | 9 (3.20) | — | 2 (0.40) | — | 1 (0.30) | 1 (1.56) | 1 (1.67) |
| サイトメガロウイルス肝炎 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| サイトメガロウイルス感染 | 27 (9.61) | 28 (7.55) | 89 (17.94) | 1 (1.43) | 47 (13.91) | 4 (6.25) | 9 (15.00) |
| エプスタイン・バーウイルス感染 | — | — | 2 (0.40) | 1 (1.43) | 2 (0.59) | — | — |
| 突発性発疹 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 真菌感染 | 1 (0.36) | 1 (0.27) | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 壊疽 | — | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 胃腸炎 | 1 (0.36) | 1 (0.27) | 6 (1.21) | — | — | — | 1 (1.67) |
| アデノウイルス性胃腸炎 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| ロタウイルス胃腸炎 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 消化器カンジダ症 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 陰部ヘルペス | — | — | 1 (0.20) | — | 1 (0.30) | 1 (1.56) | — |
| B型肝炎 | — | — | — | — | 2 (0.59) | — | — |
| C型肝炎 | — | 2 (0.54) | — | — | 6 (1.78) | — | — |
| G型肝炎 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 単純ヘルペス | 3 (1.07) | — | 3 (0.60) | — | — | — | — |
| ヘルペスウイルス感染 | — | — | 2 (0.40) | — | 1 (0.30) | — | — |
| 帯状疱疹 | 18 (6.41) | 2 (0.54) | 18 (3.63) | 5 (7.14) | 2 (0.59) | 3 (4.69) | 3 (5.00) |
| ヒトヘルペスウイルス6感染 | — | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 膿痂疹 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 感染 | — | — | 3 (0.60) | 1 (1.43) | 6 (1.78) | — | — |
| インフルエンザ | — | 1 (0.27) | 8 (1.61) | 1 (1.43) | — | 1 (1.56) | — |
| 肝膿瘍 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 髄膜炎 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 無菌性髄膜炎 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| リステリア菌性髄膜炎 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 伝染性軟属腫 | — | — | — | 2 (2.86) | — | — | — |
| 脊髄炎 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 鼻咽頭炎 | 16 (5.69) | 2 (0.54) | 2 (0.40) | 4 (5.71) | 1 (0.30) | — | — |
| ノカルジア症 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 食道カンジダ症 | 1 (0.36) | — | 4 (0.81) | — | — | — | 1 (1.67) |
| 口腔カンジダ症 | — | 1 (0.27) | 1 (0.20) | — | — | — | — |

| | 承認時(2000年12月)まで(腎移植) | 使用成績調査・特定使用成績調査 | | | | | |
|------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|
| | | 腎移植後の難治性拒絶反応治療使用成績調査 ^{*1)} | 長期投与特別調査 ^{*2)} (腎移植) | 心移植使用成績調査 ^{*3)} | 肝移植使用成績調査 ^{*3)} | 肺移植特別調査 ^{*4)} | 膵移植特定使用成績調査 ^{*5)} |
| 外耳炎 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 中耳炎 | — | 1 (0.27) | 3 (0.60) | — | — | — | — |
| 急性中耳炎 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | 1 (1.67) |
| 爪囲炎 | 1 (0.36) | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 腹膜炎 | 3 (1.07) | — | — | — | — | — | 1 (1.67) |
| 咽頭炎 | 2 (0.71) | — | 4 (0.81) | 1 (1.43) | — | — | — |
| 肺炎 | 18 (6.41) | 3 (0.81) | 15 (3.02) | 5 (7.14) | 5 (1.48) | 9 (14.06) | 2 (3.33) |
| サイトメガロウイルス性肺炎 | 7 (2.49) | 3 (0.81) | 4 (0.81) | — | — | — | — |
| マイコプラズマ性肺炎 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 肺炎球菌性肺炎 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| ブドウ球菌性肺炎 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 術後創感染 | 2 (0.71) | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| ヘルペス性直腸炎 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 肺真菌症 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 肺結核 | 1 (0.36) | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 腎盂腎炎 | 5 (1.78) | 1 (0.27) | 3 (0.60) | — | — | 1 (1.56) | 1 (1.67) |
| 敗血症 | — | 1 (0.27) | — | — | 2 (0.59) | 2 (3.13) | 1 (1.67) |
| 副鼻腔炎 | 2 (0.71) | 1 (0.27) | 3 (0.60) | — | 1 (0.30) | — | — |
| 皮下組織膿瘍 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 扁桃炎 | 2 (0.71) | 1 (0.27) | 2 (0.40) | — | — | — | — |
| マイコプラズマ性気管支炎 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 結核 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 上気道感染 | 8 (2.85) | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 尿路感染 | 6 (2.14) | 4 (1.08) | 9 (1.81) | 1 (1.43) | 3 (0.89) | — | 5 (8.33) |
| 水痘 | — | — | 5 (1.01) | 1 (1.43) | — | — | — |
| ウイルス感染 | — | — | 1 (0.20) | 1 (1.43) | — | — | — |
| ウイルス性心筋炎 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| ウイルス性咽頭炎 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| ウイルス性上気道感染 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 創傷感染 | — | — | 1 (0.20) | — | 1 (0.30) | — | — |
| サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎 | — | — | 1 (0.20) | — | — | 1 (1.56) | 1 (1.67) |
| サイトメガロウイルス性腸炎 | 1 (0.36) | 1 (0.27) | — | — | 3 (0.89) | — | — |
| サイトメガロウイルス性胃炎 | 1 (0.36) | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| サイトメガロウイルス性小腸炎 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| サイトメガロウイルス性胃腸炎 | — | — | — | — | — | — | 1 (1.67) |
| サイトメガロウイルス性尿路感染 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| エンテロバクター感染 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| カンジダ性肺炎 | — | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| ウイルス性気管支炎 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| BKウイルス感染 | — | — | 2 (0.40) | — | — | — | — |
| 癩風 | 2 (0.71) | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| バルボウイルス感染 | 2 (0.71) | — | — | — | — | — | — |
| ヒトポリオーマウイルス感染 | — | — | 4 (0.81) | — | — | — | — |
| アデノウイルス性出血性膀胱炎 | — | — | 5 (1.01) | — | — | — | — |
| シャント感染 | — | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 創部膿瘍 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| ブドウ球菌感染 | 1 (0.36) | 1 (0.27) | 4 (0.81) | 1 (1.43) | 2 (0.59) | — | — |
| 感染性腸炎 | — | — | 1 (0.20) | — | 2 (0.59) | — | — |
| サイトメガロウイルス血症 | 1 (0.36) | 3 (0.81) | 8 (1.61) | 1 (1.43) | 1 (0.30) | 6 (9.38) | — |
| 真菌性敗血症 | — | — | — | — | — | 1 (1.56) | — |
| ブドウ球菌性創感染 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 細菌性腎盂腎炎 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 腹部膿瘍 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |

| | 承認時(2000年12月)まで(腎移植) | 使用成績調査・特定使用成績調査 | | | | | |
|------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|
| | | 腎移植後の難治性拒絶反応治療使用成績調査 ^{*1)} | 長期投与特別調査 ^{*2)} (腎移植) | 心移植使用成績調査 ^{*3)} | 肝移植使用成績調査 ^{*3)} | 肺移植特別調査 ^{*4)} | 膵移植特定使用成績調査 ^{*5)} |
| アデノウイルス感染 | — | — | 2 (0.40) | — | — | — | — |
| 細菌感染 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 細菌性肺炎 | — | — | 2 (0.40) | — | — | — | 1 (1.67) |
| 細菌性胃腸炎 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 真菌性肺炎 | — | 1 (0.27) | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| シュードモナス感染 | — | — | 1 (0.20) | — | 1 (0.30) | — | — |
| セラチア感染 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 胆道感染 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 細菌性気管支炎 | — | — | — | — | — | 1 (1.56) | — |
| ウイルス性腸炎 | — | — | 1 (0.20) | — | 1 (0.30) | 1 (1.56) | — |
| 真菌性口腔咽頭炎 | — | — | 3 (0.60) | — | — | — | — |
| ヘルペス眼感染 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 細菌性腹膜炎 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| ヘルペス性皮膚炎 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| ニューモシステイスジロブ ェン肺炎 | 1 (0.36) | 1 (0.27) | 5 (1.01) | 1 (1.43) | 1 (0.30) | — | 3 (5.00) |
| エプスタイン・バーウイルス血症 | — | — | — | — | — | 1 (1.56) | — |
| 細菌性腸炎 | — | — | 2 (0.40) | — | — | — | — |
| ポリオーマウイルス関連腎症 | — | — | — | — | — | — | 2 (3.33) |
| 口腔ヘルペス | 3 (1.07) | 3 (0.81) | 3 (0.60) | — | 1 (0.30) | — | — |
| ロタウイルス感染 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| クリプトコッカス性肺炎 | — | — | 2 (0.40) | — | — | — | — |
| 感染性皮膚嚢腫 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | 1 (1.67) |
| 感染性腹膜炎 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 良性、悪性および詳細不明の新生 物(嚢胞およびポリープを含む) | 1 (0.36) | 3 (0.81) | 11 (2.22) | 1 (1.43) | 5 (1.48) | 3 (4.69) | 5 (8.33) |
| 胆管癌 | — | 1 (0.27) | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 子宮頸部癌 | — | — | — | — | — | 1 (1.56) | — |
| 肝の悪性新生物 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| リンパ腫 | — | 1 (0.27) | — | — | 1 (0.30) | 1 (1.56) | — |
| 腎盂の悪性新生物 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 悪性新生物 | — | — | — | — | — | — | 1 (1.67) |
| 真性多血症 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 直腸癌 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (0.36) | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| T細胞性前リンパ性白血病 | — | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 尿管癌 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 子宮癌 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 消化管間質性腫瘍 | — | — | — | — | — | — | 1 (1.67) |
| 移植後リンパ増殖性障害 | — | — | 4 (0.81) | 1 (1.43) | 1 (0.30) | 1 (1.56) | 4 (6.67) |
| 肺の悪性新生物 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 肛門性器疣贅 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 脳新生物 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 血液およびリンパ系障害 | 50 (17.79) | 45 (12.13) | 29 (5.85) | 8 (11.43) | 20 (5.92) | 4 (6.25) | 11 (18.33) |
| 貧血 | 21 (7.47) | 35 (9.43) | 25 (5.04) | 2 (2.86) | 5 (1.48) | — | 8 (13.33) |
| 赤芽球癆 | — | — | — | — | — | — | 1 (1.67) |
| 好酸球減少症 | 2 (0.71) | — | — | — | — | — | — |
| 顆粒球減少症 | 2 (0.71) | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 溶血 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 低色素性貧血 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 鉄欠乏性貧血 | — | 1 (0.27) | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 白血球減少症 | 9 (3.20) | 4 (1.08) | 3 (0.60) | — | 2 (0.59) | 2 (3.13) | 1 (1.67) |
| リンパ球減少症 | 22 (7.83) | — | — | — | — | — | — |
| 好中球減少症 | 2 (0.71) | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 汎血球減少症 | 1 (0.36) | 4 (1.08) | 1 (0.20) | 3 (4.29) | 12 (3.55) | 1 (1.56) | 2 (3.33) |

| | 承認時(2000年12月)まで(腎移植) | 使用成績調査・特定使用成績調査 | | | | | |
|------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|
| | | 腎移植後の難治性拒絶反応治療使用成績調査* ¹⁾ | 長期投与特別調査* ²⁾ (腎移植) | 心移植使用成績調査* ³⁾ | 肝移植使用成績調査* ³⁾ | 肺移植特別調査* ⁴⁾ | 膵移植特定使用成績調査* ⁵⁾ |
| 網赤血球減少症 | 2 (0.71) | — | — | — | — | — | — |
| 網赤血球増加症 | 4 (1.42) | — | — | — | — | — | — |
| 血小板減少症 | — | 1 (0.27) | 2 (0.40) | — | 2 (0.59) | — | 2 (3.33) |
| 血栓性微小血管症 | — | — | — | — | — | 1 (1.56) | — |
| 骨髄機能不全 | — | 1 (0.27) | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 免疫系障害 | — | — | — | 2 (2.86) | — | — | — |
| 低γグロブリン血症 | — | — | — | 2 (2.86) | — | — | — |
| 内分泌障害 | — | — | — | 1 (1.43) | — | 1 (1.56) | — |
| バセドウ病 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 甲状腺機能低下症 | — | — | — | — | — | 1 (1.56) | — |
| 代謝および栄養障害 | 20 (7.12) | 18 (4.85) | 35 (7.06) | 3 (4.29) | 3 (0.89) | 5 (7.81) | 3 (5.00) |
| 悪液質 | — | — | — | — | — | 1 (1.56) | — |
| 脱水 | — | — | 2 (0.40) | — | — | — | 2 (3.33) |
| 糖尿病 | 1 (0.36) | 1 (0.27) | 3 (0.60) | 1 (1.43) | 1 (0.30) | 1 (1.56) | — |
| コントロール不良の糖尿病 | — | — | — | — | — | — | 1 (1.67) |
| 痛風 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 高クロール血症 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 高コレステロール血症 | — | — | 1 (0.20) | — | — | 1 (1.56) | — |
| 高血糖 | — | — | 2 (0.40) | 1 (1.43) | 1 (0.30) | — | — |
| 高カリウム血症 | — | — | 2 (0.40) | — | — | — | — |
| 高トリグリセリド血症 | — | — | 1 (0.20) | — | — | 1 (1.56) | — |
| 高尿酸血症 | 5 (1.78) | 4 (1.08) | 11 (2.22) | 1 (1.43) | 1 (0.30) | — | — |
| 低アルブミン血症 | — | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 低カルシウム血症 | — | — | 2 (0.40) | — | — | — | — |
| 低コレステロール血症 | — | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 低カリウム血症 | — | — | 2 (0.40) | — | — | — | — |
| 低マグネシウム血症 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 低ナトリウム血症 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 低蛋白血症 | — | 2 (0.54) | — | — | — | — | — |
| 高アルカリホスファターゼ血症 | — | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 栄養障害 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 食欲減退 | 13 (4.63) | 9 (2.43) | 2 (0.40) | 1 (1.43) | — | 2 (3.13) | 1 (1.67) |
| 高脂血症 | — | 1 (0.27) | 14 (2.82) | — | — | 2 (3.13) | — |
| 高アマラーゼ血症 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 精神障害 | — | 1 (0.27) | 5 (1.01) | — | 1 (0.30) | 1 (1.56) | — |
| 不安 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 譫妄 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| うつ病 | — | — | 2 (0.40) | — | — | 1 (1.56) | — |
| 不眠症 | — | 1 (0.27) | 1 (0.20) | — | 1 (0.30) | — | — |
| 落ち着きのなさ | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 神経系障害 | 7 (2.49) | 4 (1.08) | 10 (2.02) | 5 (7.14) | 6 (1.78) | 5 (7.81) | 1 (1.67) |
| 小脳出血 | — | — | — | — | — | — | 1 (1.67) |
| 脳梗塞 | 1 (0.36) | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 痙攣 | — | — | 2 (0.40) | — | 1 (0.30) | 2 (3.13) | — |
| 浮動性めまい | — | — | 4 (0.81) | — | — | — | — |
| てんかん | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 頭痛 | 1 (0.36) | 3 (0.81) | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 感覚鈍麻 | 3 (1.07) | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 片頭痛 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 神経系障害 | — | — | — | — | — | 1 (1.56) | — |
| 末梢性ニューロパチー | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| ヘルペス後神経痛 | — | — | — | — | — | 1 (1.56) | — |
| くも膜下出血 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 失神 | — | — | — | 2 (2.86) | — | — | — |

| | 承認時(2000年12月)まで(腎移植) | 使用成績調査・特定使用成績調査 | | | | | |
|---------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|
| | | 腎移植後の難治性拒絶反応治療使用成績調査* ¹⁾ | 長期投与特別調査* ²⁾ (腎移植) | 心移植使用成績調査* ³⁾ | 肝移植使用成績調査* ³⁾ | 肺移植特別調査* ⁴⁾ | 膵移植特定使用成績調査* ⁵⁾ |
| 中毒性脳症 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 振戦 | — | — | 1 (0.20) | — | 1 (0.30) | 1 (1.56) | — |
| 第7脳神経麻痺 | — | 1 (0.27) | — | 2 (2.86) | — | — | — |
| 神経学的症状 | — | — | — | — | 2 (0.59) | — | — |
| 頸動脈硬化症 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 眼障害 | 2 (0.71) | 1 (0.27) | 3 (0.60) | 1 (1.43) | — | — | — |
| 白内障 | — | — | 3 (0.60) | 1 (1.43) | — | — | — |
| 霰粒腫 | — | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 網膜剥離 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 網膜静脈閉塞 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 耳および迷路障害 | 1 (0.36) | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 難聴 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 耳管障害 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 心臓障害 | 1 (0.36) | 1 (0.27) | 6 (1.21) | 5 (7.14) | 1 (0.30) | — | 1 (1.67) |
| 狭心症 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 不整脈 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 冠動脈硬化症 | — | — | — | 2 (2.86) | — | — | — |
| 心不全 | — | — | 2 (0.40) | — | 1 (0.30) | — | 1 (1.67) |
| うっ血性心不全 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 心血管障害 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 心筋梗塞 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 動悸 | 1 (0.36) | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 洞不全症候群 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 頻脈 | — | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 三尖弁閉鎖不全症 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 心筋浮腫 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 血管障害 | — | 1 (0.27) | — | 1 (1.43) | 2 (0.59) | — | — |
| 高血圧 | — | 1 (0.27) | — | 1 (1.43) | 2 (0.59) | — | — |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (0.71) | 1 (0.27) | 12 (2.42) | 3 (4.29) | 8 (2.37) | 2 (3.13) | 1 (1.67) |
| 急性呼吸不全 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 喘息 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 咳嗽 | — | — | 3 (0.60) | — | 1 (0.30) | — | — |
| 間質性肺疾患 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 胸水 | — | — | — | — | 2 (0.59) | 1 (1.56) | — |
| 胸膜線維症 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 誤嚥性肺炎 | — | — | 1 (0.20) | 1 (1.43) | — | — | — |
| 気胸 | — | — | — | — | — | 1 (1.56) | — |
| 肺塞栓症 | — | — | — | — | — | — | 1 (1.67) |
| 肺梗塞 | — | — | 1 (0.20) | — | 1 (0.30) | — | — |
| 肺水腫 | — | — | 1 (0.20) | — | — | 1 (1.56) | — |
| 肺静脈血栓症 | — | — | — | — | — | 1 (1.56) | — |
| 呼吸不全 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 喘鳴 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 上気道の炎症 | — | 1 (0.27) | 6 (1.21) | 1 (1.43) | — | — | — |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 胃腸障害 | 67 (23.84) | 82 (22.10) | 110 (22.18) | 17 (24.29) | 34 (10.06) | 17 (26.56) | 12 (20.00) |
| 腹部不快感 | 7 (2.49) | — | 3 (0.60) | 2 (2.86) | — | — | — |
| 腹部膨満 | 4 (1.42) | 1 (0.27) | 1 (0.20) | 1 (1.43) | — | — | — |
| 腹痛 | 2 (0.71) | 8 (2.16) | 16 (3.23) | 1 (1.43) | 4 (1.18) | — | — |
| 上腹部痛 | 3 (1.07) | 5 (1.35) | 5 (1.01) | — | — | — | — |
| アフタ性口内炎 | — | — | 1 (0.20) | 1 (1.43) | — | — | — |
| 口唇炎 | — | — | 1 (0.20) | 1 (1.43) | — | — | — |
| 便秘 | 2 (0.71) | 1 (0.27) | 2 (0.40) | — | — | — | — |
| 下痢 | 37 (13.17) | 61 (16.44) | 56 (11.29) | 10 (14.29) | 18 (5.33) | 13 (20.31) | 7 (11.67) |

| | 承認時(2000年12月)まで(腎移植) | 使用成績調査・特定使用成績調査 | | | | | |
|---------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|
| | | 腎移植後の難治性拒絶反応治療使用成績調査* ¹⁾ | 長期投与特別調査* ²⁾ (腎移植) | 心移植使用成績調査* ³⁾ | 肝移植使用成績調査* ³⁾ | 肺移植特別調査* ⁴⁾ | 膵移植特定使用成績調査* ⁵⁾ |
| 十二指腸潰瘍 | 3 (1.07) | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 消化不良 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 嚥下障害 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 腸炎 | 3 (1.07) | 1 (0.27) | 9 (1.81) | — | — | 1 (1.56) | 2 (3.33) |
| 胃ポリープ | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 胃潰瘍 | 1 (0.36) | 1 (0.27) | 6 (1.21) | — | — | — | 1 (1.67) |
| 出血性胃潰瘍 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 胃炎 | 2 (0.71) | 4 (1.08) | 3 (0.60) | — | — | — | — |
| 萎縮性胃炎 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| びらん性胃炎 | 2 (0.71) | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 胃食道逆流性疾患 | — | — | — | — | — | 1 (1.56) | — |
| 胃十二指腸潰瘍 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 胃腸障害 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 胃腸出血 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | 1 (1.67) |
| 消化管穿孔 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 血便排泄 | — | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 痔核 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| イレウス | — | — | 2 (0.40) | — | 2 (0.59) | — | — |
| 麻痺性イレウス | — | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 腸閉塞 | — | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 大腸穿孔 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| メレナ | 1 (0.36) | — | 1 (0.20) | 1 (1.43) | 1 (0.30) | — | — |
| 口腔内潰瘍形成 | 1 (0.36) | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 悪心 | 8 (2.85) | 10 (2.70) | 10 (2.02) | 2 (2.86) | 5 (1.48) | 1 (1.56) | — |
| 食道潰瘍 | — | — | — | — | — | — | 1 (1.67) |
| 食道炎 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 膵炎 | — | — | 1 (0.20) | — | — | 1 (1.56) | — |
| 急性膵炎 | — | — | 2 (0.40) | — | — | 1 (1.56) | 1 (1.67) |
| 耳下腺腫大 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 口内炎 | 2 (0.71) | 1 (0.27) | 5 (1.01) | — | — | — | — |
| 嘔吐 | 9 (3.20) | 10 (2.70) | 13 (2.62) | 1 (1.43) | 2 (0.59) | 3 (4.69) | 3 (5.00) |
| 亜イレウス | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 大腸出血 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 小腸出血 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 心窩部不快感 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 腸壁気腫症 | — | — | — | — | — | 1 (1.56) | — |
| 口の感覚鈍麻 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 消化管浮腫 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 腹部症状 | — | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 胃粘膜病変 | — | — | 2 (0.40) | — | — | — | — |
| 腹腔内出血 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| びらん性食道炎 | — | — | — | — | — | — | 1 (1.67) |
| 肝胆道系障害 | 8 (2.85) | 6 (1.62) | 16 (3.23) | — | 19 (5.62) | 3 (4.69) | — |
| 胆管炎 | — | — | — | — | 6 (1.78) | — | — |
| 急性胆管炎 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 胆嚢炎 | 2 (0.71) | — | — | — | — | — | — |
| 急性胆嚢炎 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 胆汁うっ滞 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 肝不全 | — | — | — | — | 4 (1.18) | — | — |
| 肝機能異常 | 3 (1.07) | 3 (0.81) | 12 (2.42) | — | 5 (1.48) | 2 (3.13) | — |
| 肝炎 | — | — | — | — | 2 (0.59) | — | — |
| 高ビリルビン血症 | 3 (1.07) | — | — | — | — | 1 (1.56) | — |
| 黄疸 | — | 1 (0.27) | — | — | 2 (0.59) | — | — |
| 肝障害 | — | 2 (0.54) | 3 (0.60) | — | — | — | — |

| | 承認時(2000年12月)まで(腎移植) | 使用成績調査・特定使用成績調査 | | | | | |
|-------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|
| | | 腎移植後の難治性拒絶反応治療使用成績調査 ^{*1)} | 長期投与特別調査 ^{*2)} (腎移植) | 心移植使用成績調査 ^{*3)} | 肝移植使用成績調査 ^{*3)} | 肺移植特別調査 ^{*4)} | 膵移植特定使用成績調査 ^{*5)} |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (1.07) | 6 (1.62) | 7 (1.41) | 5 (7.14) | 2 (0.59) | — | — |
| ざ瘡 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 脱毛症 | 2 (0.71) | 4 (1.08) | 2 (0.40) | — | 1 (0.30) | — | — |
| 水疱 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 褥瘡性潰瘍 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 接触性皮膚炎 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 湿疹 | — | — | 1 (0.20) | 1 (1.43) | 1 (0.30) | — | — |
| 紅斑 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 丘疹 | — | — | 1 (0.20) | 1 (1.43) | — | — | — |
| 発疹 | 1 (0.36) | 2 (0.54) | — | 2 (2.86) | — | — | — |
| 中毒性皮疹 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (1.07) | 2 (0.54) | 5 (1.01) | 3 (4.29) | 2 (0.59) | — | — |
| 関節痛 | — | — | 1 (0.20) | — | 1 (0.30) | — | — |
| 背部痛 | — | — | 2 (0.40) | — | — | — | — |
| 筋力低下 | 1 (0.36) | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 筋肉痛 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 骨壊死 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 骨粗鬆症 | — | — | — | 2 (2.86) | — | — | — |
| 四肢痛 | 1 (0.36) | — | — | 1 (1.43) | 1 (0.30) | — | — |
| 多発性関節炎 | — | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 椎間板突出 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 腎および尿路障害 | 8 (2.85) | 4 (1.08) | 10 (2.02) | 2 (2.86) | 5 (1.48) | 4 (6.25) | 2 (3.33) |
| 膀胱痛 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 出血性膀胱炎 | 3 (1.07) | — | 3 (0.60) | — | — | 1 (1.56) | — |
| 血尿 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 水腎症 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| IgA腎症 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 中毒性ネフロパシー | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| ネフローゼ症候群 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 蛋白尿 | — | 2 (0.54) | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 腎動脈狭窄症 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 腎障害 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 腎不全 | — | 1 (0.27) | — | 1 (1.43) | 1 (0.30) | 1 (1.56) | — |
| 急性腎不全 | — | — | — | — | 1 (0.30) | 1 (1.56) | — |
| 腎性高血圧 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 尿管狭窄 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 尿閉 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 膀胱腫瘍 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 腎機能障害 | — | 1 (0.27) | 1 (0.20) | 1 (1.43) | 1 (0.30) | 1 (1.56) | 2 (3.33) |
| 非感染性膀胱炎 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 生殖系および乳房障害 | 3 (1.07) | — | 6 (1.21) | 3 (4.29) | — | — | — |
| 精巣上体炎 | 1 (0.36) | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 性器発疹 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 月経過多 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 月経障害 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 不規則月経 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 不正子宮出血 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 卵巣嚢胞 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 前立腺炎 | 1 (0.36) | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 生殖器の炎症 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 性器出血 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| クリッペル・ファイル症候群 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 12 (4.27) | 5 (1.35) | 23 (4.64) | 6 (8.57) | 12 (3.55) | — | 2 (3.33) |

| | 承認時(2000年12月)まで(腎移植) | 使用成績調査・特定使用成績調査 | | | | | |
|-----------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|
| | | 腎移植後の難治性拒絶反応治療使用成績調査* ¹⁾ | 長期投与特別調査* ²⁾ (腎移植) | 心移植使用成績調査* ³⁾ | 肝移植使用成績調査* ³⁾ | 肺移植特別調査* ⁴⁾ | 膵移植特定使用成績調査* ⁵⁾ |
| 無力症 | — | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 胸部不快感 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 胸痛 | 1 (0.36) | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 悪寒 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 熱感 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 倦怠感 | 1 (0.36) | — | 3 (0.60) | — | — | — | — |
| 浮腫 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 末梢性浮腫 | — | — | — | — | 3 (0.89) | — | — |
| 発熱 | 10 (3.56) | 4 (1.08) | 14 (2.82) | 4 (5.71) | 9 (2.66) | — | 2 (3.33) |
| 潰瘍 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 炎症 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 埋込み部位硬結 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 臨床検査 | 167 (59.43) | 53 (14.29) | 60 (12.10) | 25 (35.71) | 44 (13.02) | 9 (14.06) | 2 (3.33) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 24 (8.54) | 4 (1.08) | 2 (0.40) | — | 1 (0.30) | — | — |
| アルブミン・グロブリン比異常 | 7 (2.49) | — | — | — | — | — | — |
| アミラーゼ増加 | 18 (6.41) | 1 (0.27) | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 14 (4.98) | 2 (0.54) | 1 (0.20) | — | 1 (0.30) | — | — |
| 抱合ビリルビン増加 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 血中アルブミン減少 | 4 (1.42) | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 血中ビリルビン増加 | 6 (2.14) | 2 (0.54) | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 血中クロール減少 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 血中クロール増加 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 血中コレステロール減少 | 2 (0.71) | — | — | — | — | — | — |
| 血中コレステロール増加 | 10 (3.56) | 2 (0.54) | — | — | — | — | — |
| 血中コリンエステラーゼ減少 | 12 (4.27) | — | — | — | — | — | — |
| 血中コレチゾール減少 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 血中クレアチニン増加 | — | 1 (0.27) | — | — | — | — | 1 (1.67) |
| 血中ブドウ糖増加 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 血中免疫グロブリン A 減少 | 32 (11.39) | — | — | — | — | — | — |
| 血中免疫グロブリン G 減少 | 52 (18.51) | — | — | 4 (5.71) | — | — | — |
| 血中免疫グロブリン G 増加 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 血中免疫グロブリン M 減少 | 14 (4.98) | — | — | — | — | — | — |
| 血中免疫グロブリン M 増加 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 24 (8.54) | 10 (2.70) | 6 (1.21) | — | 1 (0.30) | — | — |
| 血中マグネシウム異常 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 血中マグネシウム増加 | 27 (9.61) | — | — | — | — | — | — |
| 血中カリウム減少 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 血中カリウム増加 | 1 (0.36) | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 血圧上昇 | — | — | 2 (0.40) | 1 (1.43) | — | — | — |
| 血中ナトリウム減少 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 血中トリグリセリド増加 | 17 (6.05) | 2 (0.54) | 1 (0.20) | — | 1 (0.30) | — | — |
| 血中尿素増加 | — | 4 (1.08) | — | — | — | — | — |
| 血中尿酸増加 | 54 (19.22) | 2 (0.54) | 2 (0.40) | 2 (2.86) | — | — | — |
| C-反応性蛋白増加 | 24 (8.54) | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| CD4 リンパ球減少 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 好酸球数増加 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 18 (6.41) | 3 (0.81) | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| 顆粒球数減少 | — | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| ヘマトクリット減少 | 26 (9.25) | 3 (0.81) | 2 (0.40) | — | — | — | — |
| ヘモグロビン減少 | 25 (8.90) | 1 (0.27) | — | 2 (2.86) | — | — | — |
| C型肝炎抗体陽性 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |

| | 承認時(2000年12月)まで(腎移植) | 使用成績調査・特定使用成績調査 | | | | | |
|-------------------|----------------------|-------------------------|------------------|--------------|--------------|------------|----------------|
| | | 腎移植後の難治性拒絶反応治療使用成績調査*1) | 長期投与特別調査*2)(腎移植) | 心移植使用成績調査*3) | 肝移植使用成績調査*3) | 肺移植特別調査*4) | 膵移植特定使用成績調査*5) |
| ロイシンアミノペプチダーゼ上昇 | 5 (1.78) | — | — | — | — | — | — |
| リパーゼ増加 | 2 (0.71) | — | — | — | — | — | — |
| リンパ球数増加 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 好中球数減少 | — | 1 (0.27) | — | 4 (5.71) | 2 (0.59) | — | — |
| 好中球数増加 | 24 (8.54) | — | — | — | — | — | — |
| 血小板数減少 | 4 (1.42) | 6 (1.62) | 5 (1.01) | — | 6 (1.78) | 1 (1.56) | — |
| 総蛋白減少 | 5 (1.78) | 1 (0.27) | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 赤血球数減少 | 25 (8.90) | 1 (0.27) | 2 (0.40) | — | — | — | — |
| 体重減少 | — | 1 (0.27) | — | — | — | 1 (1.56) | — |
| 白血球数減少 | 43 (15.30) | 30 (8.09) | 33 (6.65) | 21 (30.00) | 31 (9.17) | 6 (9.38) | 1 (1.67) |
| 白血球数増加 | 13 (4.63) | 4 (1.08) | — | — | — | — | — |
| 骨密度減少 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 血中リン減少 | 4 (1.42) | — | — | — | — | — | — |
| 血中リン増加 | 1 (0.36) | — | — | — | — | — | — |
| 血小板数増加 | 2 (0.71) | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| サイトメガロウイルス検査陽性 | 23 (8.19) | — | 9 (1.81) | 2 (2.86) | 2 (0.59) | 1 (1.56) | 1 (1.67) |
| 打診異常 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |
| エプスタイン・バーウイルス抗原陽性 | — | — | 1 (0.20) | — | 2 (0.59) | — | — |
| 尿中蛋白陽性 | — | 1 (0.27) | — | — | — | — | — |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 12 (4.27) | 1 (0.27) | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| サイトメガロウイルス検査 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| エプスタイン・バーウイルス検査陽性 | — | — | — | 1 (1.43) | — | 1 (1.56) | — |
| インターロイキン2受容体増加 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 抗生物質耐性ブドウ球菌検査陽性 | — | — | 1 (0.20) | — | 1 (0.30) | — | — |
| B型肝炎ウイルス検査陽性 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| アミラーゼ異常 | 2 (0.71) | — | — | — | — | — | — |
| 傷害、中毒および処置合併症 | — | — | 1 (0.20) | 1 (1.43) | 3 (0.89) | — | — |
| 脊椎圧迫骨折 | — | — | — | — | 2 (0.59) | — | — |
| 創し開 | — | — | 1 (0.20) | — | — | — | — |
| 挫傷 | — | — | — | 1 (1.43) | — | — | — |
| 処置後出血 | — | — | — | — | 1 (0.30) | — | — |

*1) 調査期間：1999年12月～2009年9月
*2) 調査期間：2001年4月～2008年7月
*3) 調査期間：2004年1月～2012年6月
*4) 調査期間：2003年10月～2012年6月
*5) 調査期間：2005年4月～2012年6月

9. 臨床検査結果に及ぼす影響 設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与 13.1 処置

本剤は通常血液透析では除去されないが、コレステラミン（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。

<解説>

MMFの過量投与に関する報告はない。MPA及びMPAGは血液透析では除去されないが、コレステラミン（胆汁酸結合剤）は腸肝循環する際にMPAGが吸着するため、MPAGの排泄を促進する

ことにより MPA を除去することが可能である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

〈カプセル〉

14.1 薬剤交付時の注意

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〉

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 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。[7.2、9.4、9.5 参照]

14.2.2 他剤と混ぜないこと。

14.2.3 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 175mL、採取可能な懸濁液の液量は 160～165mL である）。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 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。

14.3.2 激しく転倒混和後に使用すること。他剤と混ぜないこと。

14.3.3 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。

〈解説〉

カプセル：PTP 包装の薬剤に共通した注意事項である。

懸濁用散：本剤は催奇形性を有するため、内容物の接触等に注意が必要となる。懸濁用散の具体的な調製方法、薬剤交付時、服用時、保管時の注意事項を記載しているで、これらに従って使用すること。

〈参考：懸濁液の投与量 (mL) 〉

| ミコフェノール酸 1 回投与量 | モフェチル 懸濁液の液量 | ミコフェノール酸 1 回投与量 | モフェチル 懸濁液の液量 |
|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| 40mg | 0.2mL | 360mg | 1.8mL |
| 80mg | 0.4mL | 400mg | 2.0mL |
| 120mg | 0.6mL | 440mg | 2.2mL |
| 160mg | 0.8mL | 480mg | 2.4mL |
| 200mg | 1.0mL | 520mg | 2.6mL |
| 240mg | 1.2mL | 560mg | 2.8mL |
| 280mg | 1.4mL | 600mg | 3.0mL |
| 320mg | 1.6mL | | |

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 脾臓摘出/血漿交換ラットの実験（40mg/kg/日を7日間、その後20mg/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⁴¹⁾。

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

15.2.3 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。

<解説>

15.2.1 薬理試験においてリバウンドの可能性を示唆する報告がある。この薬理試験は MMF 単剤による試験であり MMF 投与中止により急激に免疫抑制を離脱させたもので、複数の薬剤により免疫抑制療法を行っている臨床使用においては極めて少ない状況と考えられる。しかしながら、臨床においては本剤の投与中止症例において拒絶の再発例が認められている。これらにつき特に臨床上的拒絶反応の原因を薬理作用のリバウンドであるとする報告はないが、注意を喚起する目的で本項に記載した。

「VI-2（2）-B-4）-④ラットの自然抗体産生能」参照

15.2.2 下痢、貧血、白血球減少については発現頻度の高い副作用であるため、注意を更に喚起する目的で動物実験の結果を記載した。

15.2.3 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においては、代謝活性化の有無にかかわらず遺伝毒性は示さなかったが、追加で実施された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において、細胞毒性を生ずる用量で遺伝毒性がみられたため記載した。

「IX-2（3）遺伝毒性試験」参照

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁸⁶⁾

1) 中枢神経系に及ぼす影響

一般行動・症状：マウスに MMF 1.1、3.3、11、33、109、327、1,090mg/kg を経口投与したとき、11mg/kg 以上で活動性の低下と姿勢・歩行異常を認めたが、用量依存性はなかった。なお、33mg/kg でのみ、6 例中 1 例の死亡が観察期間の後期に認められた。

自発運動量：マウスに MMF 1.1、11、109mg/kg を経口投与したとき、高用量の 109mg/kg においてのみ自発運動量の低下が認められた (Mann-Whitney U-検定)。

麻酔作用：マウスに MMF 3.3、11、33、109mg/kg を経口投与したとき、Hexobarbital (80mg/kg 腹腔内) 投与後にみられる正向反射消失の発現並びに持続時間に影響を及ぼさなかった。

抗痙攣作用：マウスにおける pentylenetetrazol 痙攣 (80mg/kg 皮内投与) と電撃痙攣 (50mA, 0.2sec) に対する MMF の影響を、3.3、33、109mg/kg あるいは 3.3、11、33、109mg/kg の経口投与で検討したとき、何ら作用は認められなかった。

鎮痛作用：マウスに MPA 100、400mg/kg を経口投与し、酢酸 writhing (0.6%、0.1mL/10g 腹腔内投与) に及ぼす影響を検討したが、痛覚レベルに変化は認められなかった。

体温：マウスに MMF 1.1、3.3、11、33、109、327、1,090mg/kg を経口投与したとき、体温 (直腸温) には何ら影響しなかった。

2) 体性神経系に及ぼす影響

協調運動：銅線 (16 ゲージ) 上でのマウスの滞留時間に対する MMF 3.3、11、33、109mg/kg 経口投与後の影響を観察した。溶媒処置群は水処置群の滞留時間を 40%短縮したが、本剤によるそれ以上の悪化はなく、11mg/kg を除く 3 用量で用量非依存的に持続時間を正常化した。

局所麻酔作用：モルモット角膜に MPA の 1%溶液を滴下し、角膜反射試験を行なったが、反射回数に変化は認められなかった。

3) 自律神経系並びに平滑筋に及ぼす影響

腸管収縮能：モルモットより摘出した回腸標本の acetylcholine、histamine、barium の累積適用による収縮反応に対して、MPA 10^{-4} ~ 10^{-3} M の影響を検討した。MPA 10^{-4} M は何ら作用を示さなかったが、 10^{-3} M は各アゴニストに対する反応性に軽度影響した。

気管筋拡張能：モルモットより摘出した気管平滑筋標本を histamine 3×10^{-5} M で収縮後、累積適用した isoproterenol の弛緩反応に対して、MPA 10^{-4} M は影響を及ぼさなかった。

輸精管収縮能：ラットの摘出輸精管を noradrenaline で累積的に収縮させ、MPA 10^{-4} 、 3×10^{-4} M の影響を検討した。試験した両用量は、軽度ではあるが用量に依存した非競合的抑制を示した。

瞳孔径：マウスに MPA 340mg/kg を経口投与し、瞳孔径に及ぼす作用を検討したが、何ら影響は認められなかった。

受容体親和性：凍結組織から調製したホモジネートを用いて、MMF 並びに MPA の各種受容体への影響を受容体結合実験より検討した。試験された受容体は、アドレナリン性の α_{1A} (ラット下顎腺)、 α_{1B} (ラット肝臓)、 α_{2A} (ウサギ脾臓)、 α_{2B} (ラット腎臓)、 β_1 (ウサギ肺)、 β_2 (ラット肺)、ムスカリン性の M_1 (ラット大脳皮質)、 M_2 (ラット心臓)、 M_3 (ラット下顎腺) であった。これら受容体に対して、両薬剤は低親和性を示したのみであった。

4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

呼吸動態：Pentobarbital 麻酔したイヌに MMF 0.3、1、3、10、30mg/kg を胃内投与し、呼吸器系に及ぼす影響を検討したが、呼吸数、呼吸流速、呼吸流量並びに血中 pO_2 、 pCO_2 、pH の変化は何ら認められなかった。

循環動態：Pentobarbital 麻酔し、開胸したイヌに MMF 0.32、1、3.2、10、32mg/kg を胃内投与、もしくは麻酔のみ施したイヌに MPA 2.5、12.5、62.5mg/kg を静脈内投与し、循環器系に及ぼす影響を検討した。MMF は血圧、心拍数、心収縮力並びに心電図に影響しなかったが、MPA 12.5mg/kg は大腿動脈血流量を一過性に上昇させ、高用量の 62.5mg/kg は逆にこれを減少させた。

5) 消化器系に及ぼす影響

胃腸管内輸送：ラットに MMF 30、100mg/kg を経口投与し、非吸収性赤色色素の胃腸管内輸送に対する影響を検討した。高用量の 100mg/kg は、色素の腸管内輸送を軽度に抑制した (t-検定による分散分析)。

生体位胃運動：ウサギの幽門部括約筋内に植え込まれた微小 balloon を介して記録した胃運動に対して、MPA 500、1,000mg/kg 胃内投与は影響を与えなかった。

胃酸分泌：幽門結紮 (Shay) ラットに MMF 25、50、100mg/kg を経口投与し、histamine (40mg/kg 皮内投与) 誘発性胃酸分泌反応を検討したが、胃酸分泌量、水素イオン濃度、pH への影響は何ら認められなかった。

6) 腎機能に及ぼす影響

ラットに MMF 25、250mg/kg を経口投与し、0.9%生理食塩液 (20mL/kg 経口投与) 負荷後の 0-5、5-24 時間の尿量、尿中電解質 (Na⁺、K⁺、Cl⁻) 排泄への影響を検討した。K⁺排泄量が 0-5 時間尿で増加傾向を示したが (Jonckheere 検定及び Mann-Whitney 検定)、5-24 時間尿及び 0-24 時間尿での変化は認められなかった。

7) 血液系に及ぼす影響

溶血作用：ヒト全血における MMF 0.5、2、5、20mg/mL の溶血作用を検討したが、何ら影響は認められなかった。

血液凝固作用：ヒト血漿を用いて MMF 0.5、2、5、20mg/mL の血液凝固作用を検討したが、沈殿物や凝塊の形成を何ら認めなかった。

8) 造血系に及ぼす影響

ヒトの末梢血と骨髄中に含有される、単核性前駆細胞 (顆粒球-マクロファージ、赤血球、リンパ球) のコロニー形成に及ぼす MMF 並びに MPA 10⁻⁹~10⁻⁴M の影響を検討した。両薬剤は、マイトジェン刺激したこれら前駆細胞のコロニーへの分化・増殖をほぼ同等の効力で強力に抑制した (多重比較検定)。T-リンパ様細胞での抑制作用は比較的弱いものであった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁸⁷⁾

マウス、ラット、サルを用いて単回投与による毒性を検討した結果、経口投与による概略の致死量は、マウスで 4,000mg/kg 以上、ラットで 250mg/kg 以上、サルで 1,000mg/kg 以上であった。ラット皮下投与における概略の致死量は 2,000mg/kg、ラット静脈内投与では 100mg/kg であった。

| 種 | 性・例数 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 結果 (mg/kg) |
|-------------|----------------|------|-----------------------|--|
| マウス CD-1 | ♂ : 6 ♀ : 6 | 経口 | 500、1,000、2,000、4,000 | 致死量 ♂ : >4,000 ♀ : >4,000 |
| ラット CD | ♂ : 6 ♀ : 6 | 経口 | 125、250、500、1,000 | LD ₅₀ ♂ : 500 ♀ : >250 |
| | ♂ : 6 ♀ : 6 | 皮下 | 250、500、1,000、2,000 | LD ₅₀ ♂ : >2,000 ♀ : 1,000 - 2,000 |

| 種 | 性・例数 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 結果 (mg/kg) |
|--------|----------------|------|-------------|---|
| | ♂ : 6 ♀ : 6 | 静脈 | 10, 30, 100 | LD ₅₀ ♂ : 30 - 100 ♀ : 30 - 100 |
| カニクイザル | ♂ : 6 ♀ : 6 | 経口 | 500, 1,000 | 致死量 ♂ : >1,000 ♀ : >1,000 |

MMF の概略の致死量は、MPA の急性毒性に関する公表文献⁸⁸⁾とほぼ一致した。MMF は吸収されると、いずれの動物種においても速やかに加水分解されて MPA になり、引き続いてグルクロン酸抱合体となり排泄されるので、MMF の毒性は MPA によるものと推察される。→ (「VII. 薬物動態に関する項目」参照)

(2) 反復投与毒性試験⁸⁷⁾

ラットに 1 ヶ月、6 ヶ月及び 12 ヶ月間経口投与、イヌに 12 ヶ月間経口投与、また、サルに 1 ヶ月及び 6 ヶ月間経口投与し、反復投与による毒性を検討した。

造血系への影響として、ラット 1 ヶ月、6 ヶ月及び 12 ヶ月間投与高用量群 (各 30、20 及び 15mg/kg/day) で赤血球系パラメータの減少が認められた。ラット 6 ヶ月間投与の高用量群の 3/50 例に貧血に関連した死亡が認められた。リンパ系への影響として、ラット 1 ヶ月及び 6 ヶ月間投与高用量群及びサル 1 ヶ月間投与高用量群 (150mg/kg/day) で胸腺の萎縮が認められた。なお、ラット 1 ヶ月及び 6 ヶ月間投与試験における造血系及びリンパ系への影響は、投与終了 1 ヶ月後には認められなかった。

胃腸管への影響として、サル 1 ヶ月間投与高用量群の 8/10 例が、胃腸管障害により死亡した。またイヌ 12 ヶ月間投与高用量群 (30mg/kg/day) で、頻回の下痢及び軟便が認められたが、臨床検査、剖検及び病理組織学的所見には異常は見られなかった。

サル 6 ヶ月間投与高用量群 (70mg/kg/day) において、3 ヶ月投与後にヘルペス B ウイルス感染及び寄生性病変が認められた。ウイルス及びサル特有の寄生虫によるこれらの所見は、免疫抑制剤の薬理作用による二次的なものであると考えられる。

無毒性量は、ラットの 1 ヶ月間投与で 3mg/kg/day、6 ヶ月及び 12 ヶ月間投与で 2mg/kg/day、イヌの 12 ヶ月間投与で 9mg/kg/day、サルの 1 ヶ月及び 6 ヶ月間投与で各 15 及び 20mg/kg/day であった。

| 種 | 性・例数 | 投与経路・期間 | 投与量 (mg/kg/day) | 結果 (無毒性量) (mg/kg/day) |
|------------|--------------|-------------|-----------------|-----------------------|
| ラット CD | ♂ 15 ♀ 15 | 経口 1 ヶ月 | 3、9、30 | 3 |
| | ♂ 25 ♀ 25 | 経口 6 ヶ月 | 2、6、20 | 2 |
| | ♂ 25 ♀ 25 | 経口 12 ヶ月 | 2、6、15 | 2 |
| イヌ ビーグル | ♂ 7 ♀ 7 | 経口 12 ヶ月 | 3、9、30 | 9 |
| カニクイザル | ♂ 5 ♀ 5 | 経口 1 ヶ月 | 15、45、150 | 15 |
| | ♂ 7 ♀ 7 | 経口 6 ヶ月 | 6、20、70 | 20 |

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験、及び酵母を用いた遺伝子変換試験の結果はいずれも陰性であった。マウスを用いた小核試験では、細胞毒性のある 3,000mg/kg で雄 48 時間のみ多染性赤血球出現率増加傾向が認められた。⁸⁷⁾

その後追加実施されたマウス・リンフォーマ細胞/TK 試験では細胞毒性を示す用量で突然変異頻度が軽度増加し、小核試験では更に 8 日間連続投与群を追加設定したところ、300mg/kg/day 投与群で陽性であった。⁸⁹⁾

| 試験 | 種 | 性・例数 | 試験 (投与) 法・投与量 | | 結果 |
|--------|--------|------|---------------|------------------|----|
| 復帰突然変異 | ネグチフス菌 | — | 直接法、 代謝活性法 | 1-10,000mg/plate | 陰性 |

| 試験 | 種 | 性・例数 | 試験（投与）法・投与量 | | 結果 |
|-----------------|---------------------|--------|---------------|--------------------------------------|---|
| | <i>E. coli</i> | — | 直接法、 代謝活性法 | 100 - 5,000 mg/plate | 陰性 |
| 染色体異常 | CHO | — | 直接法、 代謝活性法 | 2.11 - 5.0、 545.3-1293.1 mg/mL | 陰性 |
| 小核試験 （単回） | マウス CD-1 | ♂♀ 各 5 | 経口 | 300、1,000、3,000 mg/kg | 3,000mg/kg で雄 48 時 間のみ多染性赤血球 出現率増加傾向 |
| 遺伝子変換 | <i>S.cerevisiae</i> | — | 直接法、 代謝活性法 | 1 - 10,000mg/mL | 陰性 |
| 突然変異 | L5178Y | — | 代謝活性法 | | 細胞毒性を示す容量で 突然変異が軽度増加 |
| 小核試験 （8日間反復） | SPF | ♂♀ 各 5 | 経口 | 30、100、300 mg/kg/day | 300mg/kg/day 群の 8 日 間反復経口投与後で、明 らかな genotoxic 作用が 観察 |

(4) がん原性試験⁸⁷⁾

マウスにおける 104 週間経口投与試験では、MMF を 0、25、75、180mg/kg/day の用量で 104 週間経口投与した。一般状態では、高用量群の雌雄で蒼白が認められた。生存率・体重には投与に関連した変化は認められなかった。血液学的検査では、中・高用量群の雌雄で赤血球数の減少が認められた。剖検及び病理組織学的検査では、種々の組織における腫瘍性変化の発現頻度は対照群と同等であり、いずれの組織においても、MMF に関連したがん原性は認められなかった。投与に関連した非腫瘍性変化として、高用量群で貧血、骨髄における巨核球及び顆粒球の増加、脾臓における顆粒球形成、リンパ系組織の萎縮が認められた。ラットにおける 104 週間経口投与試験では、MMF を 0、3、7、15mg/kg/day の用量で 104 週間経口投与した。一般状態では、高用量群の雌雄で蒼白が認められた。平均の生存期間は、高用量群の雄で対照群に比較して有意に短かった。体重は、高用量群の雌雄とも対照群に比較して有意に低下したが、中・低用量群では差は認められなかった。血液学的検査では、高用量群で赤血球数の有意な減少が認められた。剖検及び病理組織学的検査では、腫瘍性変化の発現頻度は対照群と薬物投与群で同様であり、いずれの組織においても、MMF に関連したがん原性は認められなかった。非腫瘍性変化としては、高用量群の雌雄において、心臓肥大、水様血液、全身蒼白、胸腔液の過剰が認められ、組織学的検査では、高用量群の雌雄において、骨髄細胞密度の低下、肝細胞変性/壊死、心房血栓症が認められた。以上から、MMF は、マウス及びラットにおいて、がん原性はないと結論された。

| 試験 | 種 | 性・例数 | 試験（投与）法・投与量 | | 結果 |
|--------|-------------|---------|-------------|------------------------|--------|
| がん原性試験 | マウス CD-1 | ♂♀ 各 75 | 経口、104 週間 | 25、75、180 mg/kg/day | がん原性なし |
| | ラット CD | ♂♀ 各 75 | 経口、104 週間 | 3、7、15 mg/kg/day | がん原性なし |

(5) 生殖発生毒性試験⁸⁷⁾

妊娠前及び妊娠初期投与試験（Segment I 試験）は、ラットを用い雄性及び雌性別に生殖試験を実施した。胎児の器官形成期投与試験（Segment II 試験）は、ラット及びウサギの 2 種を用い、周産期及び授乳期投与試験（Segment III 試験）はラットを用いて実施した。ラットにおいて雄動物には 20mg/kg/day まで、雌動物では 4.5mg/kg/day までは生殖能に影響はみられなかった。ラットの器官形成期に投与し、6mg/kg/day（Segment II）の投与量で胎児吸収が増加し、4.5mg/kg/day（Segment I）群の出生児及び 6.0mg/kg/day（Segment II）群の生存胎児で主に頭部奇形（無眼/小眼球症、唇顎裂、脳髄膜ヘルニア、外脳症、臍帯ヘルニア、横隔膜ヘルニア、水頭症等）がみられたが、2.0mg/kg/day では奇形発現はみられず、出生児 F1 の生後発育、情動性試験、学習試験、生殖試験には 3.0mg/kg/day まで異常は認められなかった。ウサギの器官形成期に投与し、90mg/kg/day で母動物に影響はなかったが、胎児に

奇形多発（心臓転位、胃壁破裂、臍帯ヘルニア、胸郭破裂、横隔膜ヘルニア、胆嚢欠損、胆嚢形成不全、肺無形成、肺形成不全、動脈管開存等）が認められた。ラットの周産期及び授乳期投与では 10mg/kg/day まで母動物の分娩及び出生児の生後発育、情動性試験、学習試験、生殖試験に影響はなかった。

| 生殖試験 | 種 | 性・例数 | 投与経路・期間 | 投与量 (mg/kg/day) | 結果 (無毒性量) (mg/kg/day) |
|----------|-----------|------|--|-----------------|---|
| Seg. I | ラット CD | ♂ 20 | 経口 交配前 112 日 | 2、6、20 | 20 |
| | | ♀ 40 | 経口 交配 14 日前～ F1 出産後 21 日 | 0.5、1.5、4.5 | P1 : 4.5 F1 胎児 : 1.5 F1 出生児 : 1.5 |
| Seg. II | ラット CD | ♀ 25 | 経口 妊娠 7～16 日 (妊娠末期解剖) | 0.6、2.0、6.0 | P1 : 6.0 F1 胎児 : 2.0 |
| | ラット SD | ♀ 24 | 経口 妊娠 7～17 日 (分娩哺育観察) | 1、3 | P1 : 3 F1 出生児 : 3 |
| | ウサギ | ♀ 20 | 経口 妊娠 7～19 日 | 10、30、90 | P1 : 90 F1 胎児 : 30 |
| Seg. III | ラット CD | ♀ 28 | 経口 妊娠 17～ F1 出産後 21 日 (離乳時解剖) | 1、3、10 | P1 : 10 F1 : 10 |
| | ラット SD | ♀ 26 | 経口 妊娠 17～ F1 出産後 20 日 (離乳後観察) | 1、10 | P1 : 10 F1 : 10 |

(6) 局所刺激性試験
該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性⁸⁷⁾

MMF はマウス、ラット、イヌ、サルを用いた動物試験、及びヒト臨床試験において、中枢作用を示唆する所見はみられていないため、依存性試験は実施しなかった。

2) 抗原性⁸⁷⁾

モルモットにおける MMF 単独免疫群では、能動全身アナフィラキシー試験 (ASA 試験)、受身皮膚アナフィラキシー試験 (PCA 試験)、特異的 IgG 抗体測定でのいずれでも陰性であったが、MMF・蛋白質混合液免疫群ではいずれの試験も陽性 (軽度) で、MMF に弱い抗原性 (免疫原性) が認められた。また、MMF 単独を惹起抗原 (20mg/匹、静脈内投与) として行った MMF・蛋白質結合物免疫群の ASA 試験は陰性であったが、PCA 試験は陽性で MMF に弱いアレルギー誘発原性が認められた。しかし、アジュバント併用 MMF 単独免疫条件下で抗原性 (免疫原性) が認められなかったこと、及び MMF 単独惹起 (静脈内投与) による ASA 試験は陰性であったことから、臨床適応条件下 (アジュバント併用なし、経口投与) で、MMF が抗原性を示す可能性は非常に低いと推察される。

| 試験 | 種 | 性・例数 | 試験 (投与) 法・投与量 | 結果 |
|-------|-------|------|--|-----------------------------|
| 抗原性試験 | モルモット | ♂ 10 | 能動全身アナフィラキシー 受身皮膚アナフィラキシー 特異的 IgG 抗体測定 | 単独免疫群で陰性。 蛋白質混合液免疫群で弱陽性。 |

3) 代謝物の毒性⁸⁷⁾

MMF を動物及びヒトに投与すると直ちに加水分解されて MPA 及び N-(2-ヒドロキシエチル)モルフォリン (HEM) となり、MPA は引き続きグルクロン酸抱合体となり排泄される (「VI. 薬

効薬理に関する項目」、「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」参照)。MPA については公表文献⁸⁸⁾があり、MMF の毒性試験成績とほぼ一致し、MMF の毒性はMPA によるものと推察される。HEM についての毒性については公表されたデータ^{90,91)}があり、HEM の持つ皮膚及び眼に対する局所刺激性に関しては上述のMMF の毒性データからの考察はできない。しかし、HEM のLD₅₀ 値はラット経口投与で 12,000mg/kg、マウス腹腔内投与で 3,600mg/kg、マウス皮下投与で 2,650mg/kg で、MMF の急性毒性試験におけるLD₅₀ 値又は致死量よりもはるかに高く、MMF の毒性試験結果に影響を及ぼさないと考えられる。すなわち、動物における毒性試験結果に基づいて考察すると、全身毒性として、HEM の毒性を特に考慮する必要はないと推察される。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：セルセプトカプセル 250 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
セルセプト懸濁用散 31.8% 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意一医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ミコフェノール酸 モフェチル 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年（カプセル）
2年（懸濁用散）

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

カプセルは、湿気を避けて保存すること。

<解説>

「IV-〈カプセル〉-6. 製剤の各種条件下における安定性」参照

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資料：

- ・「セルセプトを服用される女性の患者さんへ ～妊娠に関する注意～」
（「I-4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII-2. その他の関連資料」参照）
- ・「セルセプト懸濁用散 31.8%の服用にあたって」
（「XIII-2. その他の関連資料」参照）

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1995年5月3日（アメリカ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|---------------------|------------|---------------|-------------|-------------|
| セルセプト カプセル 250 | 1999年9月22日 | 21100AMY00240 | 1999年11月19日 | 1999年11月24日 |
| セルセプト 懸濁用散 31.8% | 2015年8月17日 | 22700AMX00733 | 2015年12月11日 | 2015年12月21日 |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

<カプセル>

2000年12月22日

【効能又は効果】追加：腎移植後の拒絶反応の抑制

【用法及び用量】追加：腎移植後の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3,000mgを上限とする。(適応拡大に伴う用法及び用量の追加)

2003年1月31日

【効能又は効果】追加：心移植、肝移植、肺移植における拒絶反応の抑制

【用法及び用量】追加：心移植、肝移植、肺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。(適応拡大に伴う用法及び用量の追加)

2005年2月9日

【効能又は効果】追加：脾移植における拒絶反応の抑制

【用法及び用量】追加：脾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。(適応拡大に伴う用法及び用量の追加)

2011年9月16日

【用法及び用量】追加：腎移植における拒絶反応の抑制の場合

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回300～600 mg/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2,000 mgを上限とする。(小児用法及び用量の追加)

2016年5月13日

【効能又は効果】追加：ループス腎炎

【用法及び用量】追加：ループス腎炎の場合

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。

2021年6月25日

【効能又は効果】追加：造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

【用法及び用量】追加：造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制の場合

成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回250～1,500mg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が、1日3,000mgを上限とし、1日3回食後経口投与することもできる。

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。

<懸濁用散>

2016年5月13日

【効能又は効果】追加：ループス腎炎

【用法及び用量】追加：ループス腎炎の場合

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。

2021年6月25日

【効能又は効果】追加：造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

【用法及び用量】追加：造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制の場合

成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回250～1,500mg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が、1日3,000mgを上限とし、1日3回食後経口投与することもできる。

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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<カプセル>

2010年10月1日

下記につき、薬事法第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

- ・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）
- ・腎移植における拒絶反応の抑制

2015年9月17日

下記につき、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

- ・心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制

11. 再審査期間

<カプセル>

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）：1999年9月22日～2009年9月21日（10年間）

（希少疾病用医薬品）

腎移植における拒絶反応の抑制：2000年12月22日～2009年9月21日（残余期間）

心移植、肝移植、肺移植における拒絶反応の抑制：

2003年1月31日～2013年1月30日（10年間）

膵移植における拒絶反応の抑制：2005年2月9日～2013年1月30日（残余期間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT (9桁) 番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|---------------------|-----------------------|---------------------|-------------|----------------------|
| セルセプト カプセル 250 | 3999017M1026 | 3999017M1026 | 108861802 | 610432045 |
| セルセプト 懸濁用散 31.8% | 3999017B1025 | 3999017B1025 | 124408301 | 622440801 |

14. 保険給付上の注意

本製剤を腎移植後の難治性拒絶反応の治療に用いる場合は、免疫抑制療法及び腎移植患者の管理に精通している医師が、高用量ステロイド、ムロモナブーCD3等の既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できない患者に対して使用した場合に限り算定できるものであること。

(平成 25 年 12 月 13 日付保医発 1213 第 6 号)

(平成 27 年 12 月 10 日付保医発 1210 第 1 号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：腎移植後の難治性拒絶反応患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（国内）
- 2) 高橋公太, 他. 移植. 1997;32:135-46.
- 3) 社内資料：腎移植患者を対象とした急性拒絶反応の抑制に関する第Ⅲ相臨床試験（国内）
- 4) 社内資料：腎移植後の難治性拒絶反応患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（海外）
- 5) Sollinger HW. Transplantation. 1995;60:225-32. (PMID : 7645033)
- 6) The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. Transplantation. 1996;61:1029-37. (PMID : 8623181)
- 7) European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Lancet. 1995;345:1321-5. (PMID : 7752752)
- 8) Appel GB, et al. J Am Soc Nephrol. 2009;20:1103-12. (PMID : 19369404)
- 9) Dooley MA, et al. N Engl J Med. 2011;365:1886-95. (PMID : 22087680)
- 10) 社内資料：腎移植患者を対象とした長期投与試験（国内）
- 11) Kobashigawa J, et al. Transplantation. 1998;66:507-15. (PMID : 9734496)
- 12) 肝移植患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（海外）（2003年1月31日承認, 申請資料概要ト.2-1-2）
- 13) 打田和治, 他. 移植. 2000;35:29-42.
- 14) 高橋公太, 他. 移植. 2001;36:39-61.
- 15) 飯島一誠, 他. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2011;24:36-46.
- 16) Zuckermann A, et al. J Heart Lung Transplant. 1999;18:432-40. (PMID : 10363687)
- 17) Ross DJ, et al. J Heart Lung Transplant. 1998;17:768-74. (PMID : 9730425)
- 18) Palmer SM, et al. Transplantation. 2001;71:1772-6. (PMID : 11455257)
- 19) Odorico JS, et al. Transplantation. 1998;66:1751-9. (PMID : 9884272)
- 20) Rigotti P, et al. Clin Nephrol. 2000;53:52-4. (PMID : 10809437)
- 21) Merion RM, et al. Transplantation. 2000;70:105-11. (PMID : 10919583)
- 22) Oh JM, et al. J Clin Pharmacol. 2001;41:861-9. (PMID : 11504274)
- 23) Stegall MD, et al. Transplantation. 1997;64:1695-700. (PMID : 9422404)
- 24) Bruce DS, et al. Transplant Proc. 1998;30:1538-40. (PMID : 9636625)
- 25) Gruessner RW, et al. Transplantation. 1998;66:318-23. (PMID : 9721799)
- 26) Kaufman DB, et al. Transplantation. 1999;67:586-93. (PMID : 10071032)
- 27) Allison AC, et al. Immunol Rev. 1993;136:5-28. (PMID : 7907572)
- 28) Lee HJ, et al. Cancer Res. 1985;45:5512-20. (PMID : 2865005)
- 29) IMPDH, GMPS の特異的抑制作用（1999年9月22日承認, 申請資料概要ホ.1-1-2）
- 30) Eugui EM, et al. Scand J Immunol. 1991;33:161-73. (PMID : 1826793)
- 31) Allison AC, et al. Lancet. 1975;2:1179-83. (PMID : 53661)
- 32) Sweeney MJ, et al. Cancer Res. 1972;32:1803-9. (PMID : 4629779)
- 33) Carr SF, et al. J Biol Chem. 1993;268:27286-90. (PMID : 7903306)
- 34) 社内資料：ヒト末梢血リンパ球の増殖抑制作用
- 35) Grailer A, et al. Transplant Proc. 1991;23:314-5. (PMID : 1990540)
- 36) Eugui EM, et al. Scand J Immunol. 1991;33:175-83. (PMID : 2017655)
- 37) 社内資料：サルリンパ球の増殖抑制作用
- 38) Burlingham WJ, et al. Transplantation. 1991;51:545-7. (PMID : 1825249)
- 39) 抗体産生抑制作用（1999年9月22日承認, 申請資料概要ホ.1-2-1-4）
- 40) Eugui EM, et al. Transplant Proc. 1991;23(Suppl2):15-8. (PMID : 2063416)
- 41) Figueroa J, et al. Transplantation. 1993;55:1371-4. (PMID : 8516821)
- 42) Platz KP, et al. Surgery. 1991;110:736-40. (PMID : 1925962)
- 43) Platz KP, et al. Transplantation. 1991;51:27-31. (PMID : 1987698)
- 44) Morris RE, et al. Transplant Proc. 1990;22:1659-62. (PMID : 2389428)
- 45) Hao L, et al. Transplant Proc. 1990;22:876-9. (PMID : 2109426)

- 46)Bechstein WO, et al. *Transplant Proc.* 1993;25:702-3. (PMID : 8438445)
- 47)Morris RE, et al. *Transplant Proc.* 1991;23(Suppl2):19-25. (PMID : 2063417)
- 48)Steele DM, et al. *Transplant Proc.* 1993;25:754-5. (PMID : 8438469)
- 49)ラット脈管炎モデルにおける内膜肥厚抑制作用 (1999年9月22日承認, 申請資料概要ホ.1-2-2-5-3)
- 50)腎移植患者における薬物動態 (国内) (1999年09月22日承認, 申請資料概要へ.3-1-3)
- 51)社内資料: 剤形間の生物学的同等性試験 (国内)
- 52)健康成人における薬物動態 (海外) (1999年09月22日承認, 申請資料概要へ.3-1-1)
- 53)心移植患者における薬物動態 (海外) (2003年01月31日承認, 申請資料概要へ.1-1)
- 54)肝移植患者における薬物動態 (海外) (2003年01月31日承認, 申請資料概要へ.1-2)
- 55)社内資料: 食事及び制酸剤の影響 (海外)
- 56)胆汁中排泄及び腸肝循環 (1999年09月22日承認, 申請資料概要へ.2-4-3)
- 57)乳汁中移行 (1999年09月22日承認, 申請資料概要へ.2-4-4)
- 58)社内資料: [1-¹⁴C] MMF の組織内分布
- 59)社内資料: [M-¹⁴C] MMF の組織内分布
- 60)社内資料: [1-¹⁴C] MMF の組織内分布 (全身オートラジオグラフィ)
- 61)社内資料: [M-¹⁴C] MMF の組織内分布 (全身オートラジオグラフィ)
- 62)社内資料: 肝ミクロソーム薬物代謝酵素系に対する影響
- 63)社内資料: 健康成人における代謝及び排泄 (海外)
- 64)Uwai Y, et al. *Biochem Pharmacol.* 2007;74:161-8. (PMID : 17462604)
- 65)Morgera S, et al. *Transpl Int.* 1998;11:53-7. (PMID : 9503555)
- 66)Shaw LM, et al. *J Clin Pharmacol.* 1998;38:268-75. (PMID : 9549665)
- 67)Johnson HJ, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;63:512-8. (PMID : 9630824)
- 68)吉池高志. *皮膚科の臨床.* 1998;40:962-963.
- 69)Hoeltzenbein M, et al. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:588-96. (PMID : 22319001)
- 70)Coscia LA, et al. *Clin Transpl.* 2009:103-22. (PMID : 20524279)
- 71)Sifontis NM, et al. *Transplantation.* 2006;82:1698-702. (PMID : 17198262)
- 72)Kim CJ, et al. *Int J Urol.* 1998;5:100-2. (PMID : 9535611)
- 73)Maddocks JL, et al. *Lancet.* 1986;1:156. (PMID : 2867372)
- 74)Masuda M, et al. *Am J Hematol.* 1998;57:72-6. (PMID : 9423821)
- 75)Smak Gregoor PJ, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:706-8. (PMID : 10193823)
- 76)Kobayashi M, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;309:1029-35. (PMID : 14978191)
- 77)Hesselink DA, et al. *Am J Transplant.* 2005;5:987-94. (PMID : 15816878)
- 78)Mignat C. *Drug Saf.* 1997;16:267-78. (PMID : 9113494)
- 79)Miura M, et al. *Ther Drug Monit.* 2008;30:46-51. (PMID : 18223462)
- 80)Pieper AK, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:2630-3. (PMID : 15304561)
- 81)Borrows R, et al. *Ther Drug Monit.* 2005;27:442-50. (PMID : 16044100)
- 82)Borrows R, et al. *Ther Drug Monit.* 2007;29:122-6. (PMID : 17304160)
- 83)Kuypers DR, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:81-8. (PMID : 16003296)
- 84)Bernard O, et al. *Drug Metab Dispos.* 2004;32:775-8. (PMID : 15258099)
- 85)Soars MG, et al. *Drug Metab Dispos.* 2004;32:140-8. (PMID : 14709631)
- 86)社内資料: 一般薬理試験
- 87)社内資料: 毒性試験
- 88)Wilson JB: "Miscellaneous Penicillium Toxins" in *Microbial Toxines Vol.VI*, Cieger A et al., Eds. (Academic Press, New York) pp460-470 (1971)
- 89)社内資料: 変異原性試験 (追加試験)
- 90)Registry of Toxic Effects of Chemical Substance (1985-1986)
- 91)EPA TSCA Chemical Inventory (1986)

2. その他の参考文献

- 1) Bullingham RE, et al. Clin Pharmacokinet. 1998;34:429-55. (PMID : 9646007)
- 2) Fulton B, et al. Drugs. 1996;51:278-98. (PMID : 8808168)
- 3) Bardsley-Elliot A, et al. BioDrugs. 1999;12:363-410. (PMID : 18031189)
- 4) Tsunoda SM, et al. (全田浩 訳) [臓器移植] 福地坦 監訳. クリニカル・ファーマシーのための疾病解析 第6版 1999;1928-57. 医薬ジャーナル社

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

- 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
- ループス腎炎
- 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

6. 用法及び用量

<腎移植>

- 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。

<心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制>

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。

<ループス腎炎>

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。

<造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制>

成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 250~1,500mg 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が、1日 3,000mg を上限とし、1日3回食後経口投与することもできる。
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。

主要国における承認状況

| アメリカ (2019年12月) | | | | | | | |
|--|---|-------------------|--------|--|--|----------------------|---|
| 効能又は効果 | <p>1 INDICATIONS AND USAGE CELLCEPT [mycophenolate mofetil (MMF)] is indicated for the prophylaxis of organ rejection, in recipients of allogeneic kidney, heart or liver transplants, in combination with other immunosuppressants.</p> | | | | | | |
| 用法及び用量 | <p>2.2 Dosing for Kidney Transplant Patients: Adults and Pediatrics <u>Adults</u> The recommended dose for adult kidney transplant patients is 1 g orally or intravenously infused over no less than 2 hours, twice daily (daily dose of 2 g). <u>Pediatrics (3 months and older)</u> Pediatric dosing is based on body surface area (BSA). The recommended dose of CELLCEPT oral suspension for pediatric kidney transplant patients 3 months and older is 600 mg/m², administered twice daily (maximum daily dose of 2 g or 10 mL of the oral suspension). Pediatric patients with BSA ≥ 1.25 m² may be dosed with capsules or tablets as follows:</p> <p>Table 1. Pediatric Dosing Using Capsules or Tablets for Pediatric Kidney Transplant</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Body Surface Area</th> <th>Dosing</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.25 m² to <1.5 m²</td> <td>CELLCEPT capsule 750 mg twice daily (1.5 g daily dose)</td> </tr> <tr> <td>≥ 1.5 m²</td> <td>CELLCEPT capsules or tablets 1 g twice daily (2 g daily dose)</td> </tr> </tbody> </table> <p>2.3 Dosing for Heart Transplant Patients: Adults The recommended dose of CELLCEPT for adult heart transplant patients is 1.5 g orally or intravenously infused over no less than 2 hours administered twice daily (daily dose of 3 g).</p> <p>2.4 Dosing for Liver Transplant Patients: Adults The recommended dose of CELLCEPT for adult liver transplant patients is 1.5 g administered orally twice daily (daily dose of 3 g) or 1 g infused intravenously over no less than 2 hours, twice daily (daily dose of 2 g).</p> | Body Surface Area | Dosing | 1.25 m ² to <1.5 m ² | CELLCEPT capsule 750 mg twice daily (1.5 g daily dose) | ≥ 1.5 m ² | CELLCEPT capsules or tablets 1 g twice daily (2 g daily dose) |
| Body Surface Area | Dosing | | | | | | |
| 1.25 m ² to <1.5 m ² | CELLCEPT capsule 750 mg twice daily (1.5 g daily dose) | | | | | | |
| ≥ 1.5 m ² | CELLCEPT capsules or tablets 1 g twice daily (2 g daily dose) | | | | | | |
| 剤型・規格 | 250mg カプセル剤、500mg 錠剤、500mg/vial 注射剤、200mg/mL 懸濁剤 | | | | | | |
| EU (2020年10月) | | | | | | | |
| 効能又は効果 | <p><250mg カプセル剤、500mg 錠剤></p> <p>4.1 Therapeutic indications CellCept is indicated in combination with ciclosporin and corticosteroids for the prophylaxis of acute transplant rejection in patients receiving allogeneic renal, cardiac or hepatic transplants.</p> <p><1g/5mL 懸濁剤></p> <p>4.1 Therapeutic indications CellCept 1 g/5 ml powder for oral suspension is indicated in combination with ciclosporin and corticosteroids for the prophylaxis of acute transplant rejection in patients receiving allogeneic renal, cardiac or hepatic transplants.</p> <p><500mg/vial 注射剤></p> <p>4.1 Therapeutic indications CellCept 500 mg powder for concentrate for solution for infusion is indicated in combination with ciclosporin and corticosteroids for the prophylaxis of acute transplant rejection in patients receiving allogeneic renal or hepatic transplants.</p> | | | | | | |
| 用法及び用量 | <p><250mg カプセル剤></p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>Use in renal transplant</i></p> <p>Adults Oral CellCept should be initiated within 72 hours following transplantation. The recommended dose in renal transplant patients is 1 g administered twice daily (2 g daily dose).</p> <p>Paediatric population aged 2 to 18 years The recommended dose of mycophenolate mofetil is 600 mg/m² administered orally twice daily (up to a maximum of 2 g daily). CellCept capsules should only be prescribed</p> | | | | | | |

to patients with a body surface area of at least 1.25 m². Patients with a body surface area of 1.25 to 1.5 m² may be prescribed CellCept capsules at a dose of 750 mg twice daily (1.5 g daily dose). Patients with a body surface area greater than 1.5 m² may be prescribed CellCept capsules at a dose of 1 g twice daily (2 g daily dose). As some adverse reactions occur with greater frequency in this age group compared with adults, temporary dose reduction or interruption may be required; these will need to take into account relevant clinical factors including severity of reaction.

Paediatric population < 2 years

There are limited safety and efficacy data in children below the age of 2 years. These are insufficient to make dosage recommendations and therefore use in this age group is not recommended.

Use in cardiac transplant

Adults

Oral CellCept should be initiated within 5 days following transplantation. The recommended dose in cardiac transplant patients is 1.5 g administered twice daily (3 g daily dose).

Paediatric population

No data are available for paediatric cardiac transplant patients.

Use in hepatic transplant

Adults

IV CellCept should be administered for the first 4 days following hepatic transplant, with oral CellCept initiated as soon after this as it can be tolerated. The recommended oral dose in hepatic transplant patients is 1.5 g administered twice daily (3 g daily dose).

Paediatric population

No data are available for paediatric hepatic transplant patients.

(一部抜粋)

< 500mg 錠剤 >

Posology

Use in renal transplant

Adults

Oral CellCept should be initiated within 72 hours following transplantation. The recommended dose in renal transplant patients is 1 g administered twice daily (2 g daily dose).

Paediatric population aged 2 to 18 years

The recommended dose of mycophenolate mofetil is 600 mg/m² administered orally twice daily (up to a maximum of 2 g daily). CellCept tablets should only be prescribed to patients with a body surface area greater than 1.5 m², at a dose of 1 g twice daily (2 g daily dose). As some adverse reactions occur with greater frequency in this age group compared with adults, temporary dose reduction or interruption may be required; these will need to take into account relevant clinical factors including severity of reaction.

Paediatric population < 2 years

There are limited safety and efficacy data in children below the age of 2 years. These are insufficient to make dosage recommendations and therefore use in this age group is not recommended.

Use in cardiac transplant

Adults

Oral CellCept should be initiated within 5 days following transplantation. The recommended dose in cardiac transplant patients is 1.5 g administered twice daily (3 g daily dose).

Paediatric population
No data are available for paediatric cardiac transplant patients.

Use in hepatic transplant

Adults

IV CellCept should be administered for the first 4 days following hepatic transplant, with oral CellCept initiated as soon after this as it can be tolerated. The recommended oral dose in hepatic transplant patients is 1.5 g administered twice daily (3 g daily dose).

Paediatric population
No data are available for paediatric hepatic transplant patients.

(一部抜粋)

< 1g/5mL 懸濁剤 >

Posology

Use in renal transplant

Adults

Oral CellCept 1 g/5 ml powder for oral suspension should be initiated within 72 hours following transplantation. The recommended dose in renal transplant patients is 1 g administered twice daily (2 g daily dose), i.e. 5 mL oral suspension twice daily.

Paediatric population aged 2 to 18 years

The recommended dose of CellCept 1 g/5 ml powder for oral suspension is 600 mg/m² administered twice daily (up to a maximum of 2 g/10 mL oral suspension daily). As some adverse reactions occur with greater frequency in this age group compared with adults, temporary dose reduction or interruption may be required; these will need to take into account relevant clinical factors including severity of reaction.

Paediatric population < 2 years

There are limited safety and efficacy data in children below the age of 2 years. These are insufficient to make dosage recommendations, and therefore use in this age group is not recommended.

Use in cardiac transplant

Adults

Oral CellCept should be initiated within 5 days following transplantation. The recommended dose in cardiac transplant patients is 1.5 g administered twice daily (3 g daily dose).

Paediatric population
No data are available for paediatric cardiac transplant patients.

Use in hepatic transplant

Adults

IV CellCept should be administered for the first 4 days following hepatic transplant, with oral CellCept initiated as soon after this as it can be tolerated. The recommended oral dose in hepatic transplant patients is 1.5 g administered twice daily (3 g daily dose).

Paediatric population
No data are available for paediatric hepatic transplant patients.

(一部抜粋)

< 500mg/vial 注射剤 >

Posology

CellCept 500 mg powder for concentrate for solution for infusion is an alternative dosage form to CellCept oral forms (capsules, tablets and powder for oral suspension)

| | |
|-------|--|
| | <p>that may be administered for up to 14 days. The initial dose of CellCept 500 mg powder for concentrate for solution for infusion should be given within 24 hours following transplantation.</p> <p><i>Renal transplant</i> The recommended dose in renal transplant patients is 1 g administered twice daily (2 g daily dose).</p> <p><i>Hepatic transplant</i> The recommended dose of CellCept for infusion in hepatic transplant patients is 1 g administered twice daily (2 g daily dose). IV CellCept should continue for the first 4 days following hepatic transplant, with oral CellCept initiated as soon after this as it can be tolerated. The recommended dose of oral CellCept in hepatic transplant patients is 1.5 g administered twice daily (3 g daily dose).</p> <p style="text-align: right;">(一部抜粋)</p> |
| 剤型・規格 | 250mg カプセル剤、500mg 錠剤、500mg/vial 注射剤、1g/5mL 懸濁剤 |

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦等への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（アメリカ添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

<本邦における使用上の注意>

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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、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。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^{69),70)}。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。[1.1、2.2、9.4、14.2.1 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行（6mg/kg 単回投与）が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータはない。[16.5.2 参照]

<FDA（アメリカ添付文書：2019年12月）>

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to mycophenolate during pregnancy and those becoming pregnant within 6 weeks of discontinuing CELLCEPT treatment. To report a pregnancy or obtain information about the registry, visit www.mycophenolateREMS.com or call 1-800-617-8191.

Risk Summary

Use of mycophenolate mofetil (MMF) during pregnancy is associated with an increased risk of first trimester pregnancy loss and an increased risk of multiple congenital malformations in multiple organ systems [see Human Data]. Oral administration of mycophenolate to rats and rabbits during the period of organogenesis produced congenital malformations and pregnancy loss at doses less than the recommended clinical dose (0.02 to 0.1 times the recommended clinical doses in kidney and heart transplant patients) [see Animal Data].

Consider alternative immunosuppressants with less potential for embryofetal toxicity. Risks and benefits of CELLCEPT should be discussed with the pregnant woman.

The estimated background risk of pregnancy loss and congenital malformations in organ transplant

populations is not clear. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Human Data

A spectrum of congenital malformations (including multiple malformations in individual newborns) has been reported in 23 to 27% of live births in MMF exposed pregnancies, based on published data from pregnancy registries. Malformations that have been documented include external ear, eye, and other facial abnormalities including cleft lip and palate, and anomalies of the distal limbs, heart, esophagus, kidney, and nervous system.

Based on published data from pregnancy registries, the risk of first trimester pregnancy loss has been reported at 45 to 49% following MMF exposure.

Animal Data

In animal reproductive toxicology studies, there were increased rates of fetal resorptions and malformations in the absence of maternal toxicity. Oral administration of MMF to pregnant rats from Gestational Day 7 to Day 16 produced increased embryofetal lethality and fetal malformations including anophthalmia, agnathia, and hydrocephaly at doses equivalent to 0.03 and 0.02 times the recommended human doses for renal and cardiac transplant patients, respectively, when corrected for BSA. Oral administration of MMF to pregnant rabbits from Gestational Day 7 to Day 19 produced increased embryofetal lethality and fetal malformations included ectopia cordis, ectopic kidneys, diaphragmatic hernia, and umbilical hernia at dose equivalents as low as 0.1 and 0.06 times the recommended human doses for renal and cardiac transplant patients, respectively, when corrected for BSA.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of mycophenolate in human milk, or the effects on milk production. There are limited data in the National Transplantation Pregnancy Registry on the effects of mycophenolate on a breastfed child [see *Data*]. Studies in rats treated with MMF have shown mycophenolic acid (MPA) to be present in milk. Because available data are limited, it is not possible to exclude potential risks to a breastfeeding infant.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for CELLCEPT and any potential adverse effects on the breastfed infant from CELLCEPT or from the underlying maternal condition.

Data

Limited information is available from the National Transplantation Pregnancy Registry. Of seven infants reported by the National Transplantation Pregnancy Registry to have been breastfed while the mother was taking mycophenolate, all were born at 34-40 weeks gestation, and breastfed for up to 14 months. No adverse events were reported.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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.

Pregnancy Planning

For patients who are considering pregnancy, consider alternative immunosuppressants with less potential for embryofetal toxicity whenever possible. Risks and benefits of CELLCEPT should be discussed with the patient.

Pregnancy Testing

To prevent unplanned exposure during pregnancy, all 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. In the event of a positive pregnancy test, consider alternative immunosuppressants with less potential for embryofetal toxicity whenever possible.

Contraception

Female Patients

Females of reproductive potential taking CELLCEPT must receive contraceptive counseling and use acceptable contraception (see **Table 7** for acceptable contraception methods). Patients must use acceptable

birth control during the entire CELLCEPT therapy, and for 6 weeks after stopping CELLCEPT, unless the patient chooses abstinence.

Patients should be aware that CELLCEPT reduces blood levels of the hormones from the oral contraceptive pill and could theoretically reduce its effectiveness [see *Drug Interactions (7.2)*].

Table 7. 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 vasectomy |

OR

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

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 | <i>AND</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Male condom • Female condom |

Male Patients

Genotoxic effects have been observed in animal studies at exposures exceeding the human therapeutic exposures by approximately 2.5 times. Thus, the risk of genotoxic effects on sperm cells cannot be excluded. Based on this potential risk, sexually active male patients and/or their female partners are recommended to use effective contraception during treatment of the male patient and for at least 90 days after cessation of treatment. Also, based on the potential risk of genotoxic effects, male patients should not donate sperm during treatment with CELLCEPT and for at least 90 days after cessation of treatment [see *Use in Special Populations (8.1)*, *Nonclinical Toxicology (13.1)*, *Patient Counseling Information (17.9)*].

<オーストラリアの分類 (Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) >

D (オーストラリア添付文書：2021年2月)

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児等への投与に関する海外情報

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、アメリカ添付文書、EU の SPC とは異なる。

<本邦における使用上の注意>

9.7 小児等

<腎移植における拒絶反応の抑制>

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。低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

<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、膵移植における拒絶反応の抑制>

<ループス腎炎>

<造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制>

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

| 出典 | 記載内容 |
|------------------------|--|
| アメリカ添付文書 (2019年12月) | <p>8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of CELLCEPT have been established in pediatric patients 3 months and older for the prophylaxis of kidney rejection after allogeneic kidney transplant. Use of CELLCEPT in this population is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of CELLCEPT in adults with additional data from one open-label, pharmacokinetic and safety study of CELLCEPT in pediatric patients after receiving allogeneic kidney transplant [see <i>Dosage and Administration (2.2)</i>, <i>Adverse Reactions (6.1)</i>, <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>, <i>Clinical Studies (14.1)</i>].</p> <p>Safety and effectiveness in pediatric patients receiving allogeneic heart or liver transplants have not been established.</p> |
| EU の SPC (2020年10月) | <p><250mg カプセル剤、500mg 錠剤、1g/5mL 懸濁剤></p> <p>4.8 Undesirable effects <i>Paediatric population</i> The type and frequency of adverse reactions in a clinical study, which recruited 92 paediatric patients aged 2 to 18 years who were given 600mg/m² mycophenolate mofetil orally twice daily, were generally similar to those observed in adult patients given 1g CellCept twice daily. However, the following treatment-related adverse events were more frequent in the paediatric population, particularly in children under 6 years of age, when compared to adults: diarrhoea, sepsis, leucopenia, anaemia and infection.</p> <p><500mg/vial 注射剤></p> <p>4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of CellCept for infusion in paediatric patients have not been established. No pharmacokinetic data with CellCept for infusion are available for paediatric renal transplant patients. No pharmacokinetic data are available for paediatric patients following hepatic transplants.</p> |

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(懸濁用散の剤形選択が可能)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

<追加のリスク最小化活動として作成されている資料>

- ・「セルセプトを処方される先生方へ セルセプトの催奇形性に関する情報および適正使用のお願い」
- ・「セルセプトを服用される女性の患者さんへ ～妊娠に関する注意～」

<その他の患者向け資料>

- ・「セルセプト懸濁用散 31.8%の服用にあたって」
- ・「セルセプトを服用される患者さんへ」(ループス腎炎)
- ・「ループス腎炎と前向きに生きるコツ (メイク編)」(ループス腎炎)

<患者向け説明資料>

- ・セルセプト 服用に関する同意書
- ・妊娠に関する問診票

中外製薬株式会社ホームページ参照

<https://chugai-pharm.jp/product/cel/pow/mat/>

<https://chugai-pharm.jp/hc/ss/pa/sf/cel/lps/cnt/hnd1/001.html> (ループス腎炎)

