

審査報告書

平成 28 年 4 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①セルセプトカプセル 250、②同懸濁用散 31.8 %、③ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250 mg「テバ」、④ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250 mg「ファイザー」
- [一 般 名] ミコフェノール酸 モフェチル
- [申 請 者] ①②中外製薬株式会社、③テバ製薬株式会社、④マイラン製薬株式会社
- [申請年月日] ①②平成 27 年 8 月 24 日、③平成 27 年 8 月 31 日、④平成 27 年 9 月 3 日
- [剤形・含量] ①③④1 カプセル中にミコフェノール酸 モフェチルを 250 mg 含有するカプセル剤
②1 g 中にミコフェノール酸 モフェチルを 318 mg 含有する散剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 27 年 7 月 31 日付薬食審査発 0731 第 4 号)に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号)に基づく迅速審査
- [審査担当部] 新薬審査第一部
- [審 査 結 果]

平成 27 年 7 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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」に関する事前評価及び提出された資料から本薬のループス腎炎に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、別紙のとおり、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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)

○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、脾移植

○ループス腎炎

(下線部追加)

[用法及び用量]

1. 腎移植の場合

○腎移植後の難治性拒絶反応の治療

通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回 1,500 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。

○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 1,000 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。

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 2,000mg を上限とする。

2. 心移植、肝移植、肺移植、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 500～1,500 mg 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。

3. 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 250～1,000 mg を1日2回12時間毎に食後経口投与する。

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

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 150～600 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。

(下線部追加)

[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。

審査報告

平成 28 年 4 月 1 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ①セルセプトカプセル 250、②同懸濁用散 31.8 %、③ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250 mg「テバ」、④ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250 mg「ファイザー」
- [一 般 名] ミコフェノール酸 モフェチル
- [申 請 者] ①②中外製薬株式会社、③テバ製薬株式会社、④マイラン製薬株式会社
- [申請年月日] ①②平成 27 年 8 月 24 日、③平成 27 年 8 月 31 日、④平成 27 年 9 月 3 日
- [剤形・含量] ①③④1 カプセル中にミコフェノール酸 モフェチルを 250 mg 含有するカプセル剤
②1 g 中にミコフェノール酸 モフェチルを 318 mg 含有する散剤
- [申請時の効能又は効果] ○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
- (下線部追加)
- [申請時の用法及び用量] 1. 腎移植の場合
○腎移植後の難治性拒絶反応の治療
通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 1,500 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。
○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 1,000 mg を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 3,000 mg を上限とする。
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。
2. 心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制の場合
通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 500～1,500 mg 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。

3. 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 250～1,000 mg を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。

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

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 150～600 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。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	5
4. 総合評価	5

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議		医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の 該当性報告 書		「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」
日本リウマ チ学会		一般社団法人 日本リウマチ学会
本薬		ミコフェノール酸 モフェチル

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ミコフェノール酸 モフェチル（以下、「本薬」）は活性体であるミコフェノール酸のプロドラッグであり、ミコフェノール酸の核酸合成阻害作用によりリンパ球の増殖を抑制する免疫抑制剤である。本薬は本邦において、平成 11 年 9 月に「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）」に対して承認されて以降、腎移植、心移植、肝移植、肺移植及び脾移植における拒絶反応の抑制を効能・効果として承認されている。

ループス腎炎は、全身性エリテマトーデス患者の約 40～60 %に認められる臓器障害の一つであり、腎糸球体への免疫複合体の沈着や腎糸球体等への炎症を主体とする疾患である。重篤な場合は末期腎不全に至る場合もあり、全身性エリテマトーデス患者の予後に関わる因子の一つとされている。ループス腎炎の治療は、ステロイドパルス療法を行い、その後、免疫抑制剤とステロイドで維持する方法が主な治療法である（Kidney International Supplements 2: 221-232, 2012）。海外において、ループス腎炎を効能・効果として本薬が承認されている国はないものの、欧米のループス腎炎の治療ガイドライン

（Arthritis Care & Research 64: 797-808, 2012 等）には、主な免疫抑制剤の一つとして本薬が挙げられており、本邦においても、ループス腎炎に対して本薬が使用されている（Modern Rheumatology 25: 854-7, 2015、Modern Rheumatology 25: 858-64, 2015）。また、2015 年 2 月付けで公表された、一般社団法人日本リウマチ学会（以下、「日本リウマチ学会」）、一般社団法人日本腎臓学会、日本小児リウマチ学会及び一般社団法人日本小児腎臓病学会による「ループス腎炎に対するミコフェノール酸モフェチル使用に関するステートメント」（厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）・自己免疫疾患に関する調査研究班）において、ループス腎炎に対する本薬の推奨用法・用量等が記載されている。

上記の使用実態や日本リウマチ学会からの開発要望を踏まえ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）にて医療上の必要性が高いと判断され開発要請が行われた。その後、検討会議において「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」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取りまとめられた。当該報告書を基に、平成 27 年 7 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において事前評価が行われた結果、ループス腎炎に対する効能・効果及び用法・用量の追加に関して公知申請を行って差し支えないと判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 27 年 7 月 31 日付 薬食審査発 0731 第 4 号）及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付 厚生労働省医薬食品局総務課、審査管理課及び安全対策課事務連絡）に基づくものである。

また、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取りまとめられた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 効能・効果について

機構は、平成 27 年 7 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価の結果を踏まえ、効能・効果を「ループス腎炎」とすることは妥当と判断した。また、「効能・効果に関連する使用上の注意」に、「診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本薬の投与が適切と判断される患者に投与する」旨を記載することは適切と判断した。

2.R.2 用法・用量について

機構は、平成 27 年 7 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における事前評価の結果を踏まえ、申請用法・用量は妥当と判断した。また、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に、「ループス腎炎に対しては、本薬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」旨を記載することは妥当と判断した。

2.R.3 製造販売後の検討事項について

中外製薬株式会社は、平成 26 年 10 月から 12 月にリウマチ専門医及び腎専門医 40 名を対象に市場調査を実施し、その結果から、ループス腎炎に対する本薬の推定使用患者数は約 14,000 例と推定している。このうち妊娠可能な女性（15～39 歳の女性）の割合は、全身性エリテマトーデスの疫学データ（全身性エリテマトーデス臨床マニュアル 第 2 版、日本医事新報社; 2012）から約 66 %（約 9,240 例）と推定しており、ループス腎炎の効能追加に伴い、その疾患特性上、妊娠可能な女性への曝露が増加すると予想されると説明した。

本薬の催奇形性については、初回承認時より添付文書上で注意喚起されているところであるが、ループス腎炎に対する保険適用が認められた際には、使用上の注意の記載に留意するよう「ミコフェノール酸 モフェチル製剤の使用に当たっての留意事項について」（平成 27 年 7 月 31 日付 薬食審査発 0731 第 7 号、薬食安発 0731 第 4 号）が発出されている。また、国内においても本薬の投与を受けた患者から先天性奇形を有する児の出産及び流産が報告されていることに鑑み、平成 27 年度第 8 回医薬品等安全対策部会安全対策調査会にて審議され、「警告」の項にヒトにおいて催奇形性が報告されている旨並びに避妊及び妊娠検査を徹底する旨の添付文書改訂が行われている（平成 28 年 3 月 29 日付 薬生安発 0329 第 1 号）。

機構は、以上の点に鑑み、本薬のループス腎炎の効能追加に際して、医薬品リスク管理計画（RMP）を新たに作成し、表 1 に示す安全性検討事項を設定すること、重要な特定されたリスクのうち「先天性奇形、流産」に対して表 2 に示す追加のリスク最小化活動を実施する必要があると判断した。

なお、中外製薬株式会社は、当該 RMP の策定にあたり、安全性検討事項については添付文書の記載状況に加え、市販後における国内外の副作用集積状況、本薬の海外添付文書及び海外の Core Risk Management Plan の記載状況を改めて評価した上で設定している。

表 1 医薬品リスク管理計画（案）における安全性及び有効性検討事項

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 ・ 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 ・ 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	・ 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚） ・ 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	該当なし
有効性検討事項 該当なし		

表 2 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
該当なし	・ 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

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 27 年 7 月 31 日付薬食審査発 0731 第 4 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

平成 27 年 7 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[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

（下線部追加）

[用法及び用量]

1. 腎移植の場合

○腎移植後の難治性拒絶反応の治療

通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 1,500 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。

○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 1,000 mg を 1 日 2 回 12 時間毎に食後経口投与する。

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

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。

2. 心移植、肝移植、肺移植、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 500～1,500 mg 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。

3. 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 250～1,000 mg を1日2回12時間毎に食後経口投与する。

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

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 150～600 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。

(下線部追加)

[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。

以上