

ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250mg「ファイザー」
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はマイラン製薬株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません

マイラン製薬株式会社

ミコフェノール酸モフェチルカプセル250mg「ファイザー」に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250mg「ファイザー」	有効成分	ミコフェノール酸 モフェチル
製造販売業者	マイラン製薬株式会社	薬効分類	87399
提出年月		平成28年5月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
先天性奇形, 流産	3	悪性リンパ腫, リンパ増殖性疾患, 悪性腫瘍(特に皮膚)	7	なし	8
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	4	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	7		
感染症(進行性多巣性白質脳症(PML), BK ウイルス腎症を含む)	5				
消化管潰瘍, 消化管出血, 消化管穿孔, イレウス	5				
重度の下痢	6				
アレルギー反応	6				
1.2. 有効性に関する検討事項			頁		
なし			8		

↓ 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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	8
副作用, 文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)	
追加の医薬品安全性監視活動	
なし	8
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
なし	8

↓ 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	頁
通常のリスク最小化活動	9
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成, 情報提供	9
患者向け資材の作成, 情報提供	9

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 5 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所： 東京都港区虎ノ門五丁目 11 番 2 号
オランダヒルズ森タワー氏名： マイラン製薬株式会社
代表取締役社長 ランディー・スタインロフ 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016年5月13日	薬効分類	87399
再審査期間	該当せず	承認番号	22500AMX01637000
国際誕生日	1995年5月3日		
販売名	ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250mg 「ファイザー」		
有効成分	ミコフェノール酸 モフェチル		
含量及び剤型	1カプセル中:ミコフェノール酸 モフェチル 250.0mg を含有するカプセル剤		
用法及び用量	<p>1. 腎移植の場合</p> <p>○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。</p> <p>○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。</p> <p>2. 心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制の場合 通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回 500~1,500mg を1日2回12時間毎に食後経口投与する。 しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。</p> <p>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 250~1,000mg 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。</p>		

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
承認条件	なし
備考	「セルセプトカプセル 250」に対する後発医薬品

変更の履歴	
前回提出日：	該当せず。
変更内容の概要：	該当せず。
変更理由：	該当せず。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
先天性奇形，流産	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先発医薬品の国内製造販売後の自発報告においてこれらの事象が報告されている。全米移植妊娠登録機関（NTPR: National Transplantation Pregnancy Registry）が実施した調査において、北米在住の臓器移植女性患者 990 例の妊娠 1547 件について検討したところ、先発医薬品を含む複数の免疫抑制剤を服用した腎移植患者 18 例から妊娠 26 件が報告され、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）が報告されている^{1),2)}。米国における先発医薬品の市販後データ（1995 年から 2007 年）によると妊娠中に先発医薬品を投与された女性 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ている³⁾。また他の文献では本剤投与後の流産のリスクについて 45%⁴⁾と報告されている。なお、一般的に自然流産の頻度は全妊娠の 8%～15%⁵⁾と報告されている。</p> <p>1) Nicole M Sifontis, et al. Transplantation;82, 1698;2006 2) American Journal of Transplantation;Vol.6, Suppl.s2, p162;2006 3) Prescribing Information for mycophenolate. RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY (REMS) Single Shared System for Mycophenolate, 2013 4) Hoeltzenbein M, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. Am J Med Genet A. 2012 Mar;158A(3):588-596 5) 医学書院 医学大辞典 第 2 版 20090215 発行</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本事象の発現は非常に稀であるため、通常の医薬品安全性監視活動として個別症例の収集・評価を中心に行うことが妥当であると考えた。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として添付文書の「警告」の項に、妊娠する可能性のある婦人に投与する際の注意事項として、避妊の必要性や、妊娠検査等により妊娠していないことを定期的に確認すること等を記載し、注意喚起を行う。「禁忌」の項に妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を設定する。「重要な基本的注意」の項に、妊娠する可能性のある婦人に使用する際の注意事項について、患者に説明し理解させた後使用するよう記載する。「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に、妊娠中に本剤を服用した患者における催奇形性および流産の報告について記載する。また、患者向医薬品ガイドに本リスクについて記載し、注意喚起を行う。

	<p>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の催奇形性に関する情報を医療従事者へ提供するため、また医療従事者が、本リスク及び避妊の徹底を患者に理解させた上で本剤による治療を行うため選択した。 2. 本剤に催奇形性があること、投与開始前に妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること、服用前・服用中及び服用中止後 6 週間は避妊すること、妊娠したと考えられる場合は直ちに担当医に相談することについて、患者が十分に理解し、確実な避妊を実行するため選択した。
<p>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</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先発医薬品の国内外臨床試験及び製造販売後調査、自発報告において、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、赤芽球癆が報告されている。</p> <p>本薬はグアノシンヌクレオチド合成のデノボ経路を阻害することにより、T 細胞及び B 細胞の増殖を優先的に阻害する。グアノシンヌクレオチドの合成が阻害されると、他の骨髓球を含むあらゆる増殖細胞の増殖が阻害される可能性がある。</p> <p>また、本事象の発現により本剤の投与中止に至ることや重篤な転帰に至るおそれがある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p>
	<p>【内容】</p> <p>・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動として、引き続き汎血球減少、好中球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、貧血、赤芽球癆の副作用発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、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、赤芽球癆の発現リスクに関する理解を促すため。</p>

感染症（進行性多巣性白質脳症（PML）、BK ウイルス腎症を含む）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先発医薬品の海外臨床試験及び製造販売後調査、自発報告において主な副作用として報告されている。先発医薬品の海外臨床試験において感染症は最も頻度の高い副作用であり、製造販売後調査の主な副作用としてサイトメガロウイルス感染が報告されている。また、先発医薬品の臨床試験では認められていないものの、本薬投与患者において、JC ウイルスの再活性化により進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれる可能性やBK ウイルスの感染によりBK ウイルス腎症があらわれる可能性がある。本剤は免疫抑制剤であり二次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。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。</p> <p>また、本事象の発現により本剤の投与中止に至ることや重篤な転帰に至るおそれがある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動として、引き続き感染症（進行性多巣性白質脳症（PML）、BK ウイルス腎症を含む）の副作用発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「高齢者への投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、感染症（進行性多巣性白質脳症（PML）、BK ウイルス腎症を含む）の発現リスクに関する理解を促すため。</p>
消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔、イレウス	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先発医薬品の国内外臨床試験及び製造販売後調査、自発報告において、消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔、イレウスが報告されている。</p> <p>また、本事象の発現により本剤の投与中止に至ることや重篤な転帰に至るおそれがある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動として、引き続き消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔、イレウスの副作用発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」、「高齢者への投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

	<p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，消化管潰瘍，消化管出血，消化管穿孔，イレウスの発現リスクに関する理解を促すため。</p>
<p>重度の下痢</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 先発医薬品の国内外臨床試験及び製造販売後調査，自発報告において，重度の下痢が報告されている。 腸管上皮は増殖活性が大きいため，有糸分裂阻害剤によって特に損傷を受けやすく，本剤の活性代謝物の局所濃度が上昇すると消化管への影響の発現頻度が高まる可能性がある。 また，本事象の発現により本剤の投与中止に至ることがある。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動として，引き続き重度の下痢の副作用発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」，「重大な副作用」，「その他の副作用」，「その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，重度の下痢の発現リスクに関する理解を促すため。</p>
<p>アレルギー反応</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 先発医薬品の海外臨床試験から報告があり，重篤度によっては致命的になりうる事象である。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動として，引き続きアレルギー反応の副作用発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「禁忌」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，アレルギー反応の発現リスクに関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
悪性リンパ腫，リンパ増殖性疾患，悪性腫瘍（特に皮膚）	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>先発医薬品の国内外臨床試験及び製造販売後調査において副作用として報告されている。本薬を含む多剤併用療法により過度の免疫抑制になった場合，感染に対する感受性の上昇や，悪性リンパ腫，リンパ増殖性疾患，悪性腫瘍（特に皮膚）が発現している一方で，本薬は保護作用も有すると考えられるデータも存在する^{6),7),8)}ことから，悪性リンパ腫，リンパ増殖性疾患，悪性腫瘍（特に皮膚）の発生もしくは進行に影響を及ぼす可能性が示唆される。</p> <p>6) Majd N, et al. A Review of the Potential Utility of Mycophenolate Mofetil as a Cancer Therapeutic. <i>Journal of Cancer Research</i>. Volume 2014(2014):1-12</p> <p>7) Allison AC, et al. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. 2000 May; 47(2-3):85-118.</p> <p>8) Végso G, et al. Antiproliferative and apoptotic effects of mycophenolic acid in human B-cell non-Hodgkin lymphomas. 2007 Jul; 31(7):1003-8.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動として，引き続き悪性リンパ腫，リンパ増殖性疾患，悪性腫瘍（特に皮膚）に対する投与における副作用発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い，本薬を含む多剤併用療法による過度の免疫抑制患者に対する投与における副作用発現リスクに関する理解を促すため。</p>
ヒポキサンチン-グアニール-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	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>HGPRT は，ヒポキサンチンあるいはグアニンと 5・ホスホリボシル 1・ジフォスフェイト（PRPP）からイノシンモノフォスフェイト（IMP）へ再利用するプリン体の回収経路に参与している。従って，HGPRT 活性の欠損時には，これらのプリン体が尿酸へと代謝されるため，高尿酸血症を来す。また，IMP はグアニ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）へ代謝するが，本薬は，IMP から GMP への代謝を阻害する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，本薬の投与により，さらに尿酸の増加をおこし症状を悪化させる可能性が考えられる。</p> <p>また，本事象の発現により重篤な転帰に至る可能性がある。</p>

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	
【内容】	・ 通常の医薬品安全性監視活動
【選択理由】	通常の医薬品安全性監視活動として、引き続き HGPRT 欠損症患者に対する投与における副作用発現状況を把握するため。
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	
【内容】	・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
【選択理由】	医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、HGPRT 欠損症患者に対する投与における副作用発現リスクに関する理解を促すため。

重要な不足情報
該当せず

1.2 有効性に関する検討事項

該当せず

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
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
該当せず

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当せず

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
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	
	<p>【安全性検討事項】 先天性奇形，流産</p> <p>【目的】 妊娠中の本剤曝露による流産及び先天異常のリスクを医療従事者に対し確実に情報提供を行い，妊娠する可能性のある婦人に本剤を投与する場合は，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，本剤投与前，投与中及び投与終了6週後までの確実な避妊法の実施を徹底させ，妊娠が疑われる場合には直ちに担当医に連絡するよう患者指導を行うこと，妊娠検査等により定期的に妊娠していないことを確認すること等について理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材を作成し、本剤の全納入施設に対し、新規納入時および定期的に医療従事者向け資材を用いて情報提供する。 2. 企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 評価の予定時期は、2年に1回。ただし、適正使用の遵守状況，副作用の発現状況等から，リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合または新たな安全性検討事項が認められた場合は，その都度，資材の改訂，追加の資材作成，配布方法等の実施方法の変更等を行う。</p>
患者向け資材の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 先天性奇形，流産</p> <p>【目的】 患者に対して，妊娠中の本剤の曝露による流産及び先天異常のリスクの増加，本剤投与前，投与中及び投与終了6週後までの避妊，妊娠検査などによる妊娠していないことの定期的な確認，妊娠が疑われる場合には直ちに担当医に相談すること等に関する情報提供を行い，患者の確実な理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 患者向け資材を作成し、本剤の全納入施設に対し、新規納入時および定期的に患者向け資材を用いて情報提供する。 2. 企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 評価の予定時期は、2年に1回。ただし、適正使用の遵守状況，副作用の発現状況等から，リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合または新たな安全性検討事項が認められた場合は，その都度，資材の改訂，追加の資材作成，配布方法等の実施方法の変更等を行う。</p>

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，及び外国措置報告，等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当せず				

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当せず				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
医療従事者向け資材の作成，情報提供	リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合または新たな安全性検討事項が認められた場合	平成 28 年 5 月 23 日より実施
患者向け資材の作成，情報提供	リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合または新たな安全性検討事項が認められた場合	平成 28 年 5 月 23 日より実施