ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250mg「テバ」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の責任は武田テバファーマ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。

武田テバファーマ株式会社

ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250mg「テバ」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「テバ」	有効成分	ミコフェノール酸　モフェチル
製造販売業者	武田テバファーマ株式会社	薬効分類	87399
提出年月		平成28年10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	4	悪性リンパ腫，リンパ増殖性疾患，悪性腫瘍（特に皮膚）	8	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	5	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	9		
感染症（進行性多巣性白質脳症（PML），BK ウイルス腎症を含む）	6				
消化管潰瘍，消化管出血，消化管穿孔，イレウス	7				
重度の下痢	7				
アレルギー反応	8				

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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	11
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）	11
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・試験の概要	頁
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	頁
通常のリスク最小化活動	12
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	12
追加のリスク最小化活動	12
医療従事者向資材の作成と提供	12
患者向資材の作成と提供	12

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

（別紙様式）

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 10 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 ：愛知県名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
氏 名 ：武田テバファーマ株式会社
代表取締役　　エレズ・イスラエリ　　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	平成 25 年 8 月 15 日	薬 効 分 類	87399
再 審 査 期 間	該当せず	承 認 番 号	22500AMX01552000
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「テバ」		
有 効 成 分	ミコフェノール酸　モフェチル		
含量及び剤型	1カプセル中にミコフェノール酸　モフェチルとして250.0mgを含有する硬カプセル剤		
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 1,500mg 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/m^{2}を1日2回12時間毎に食後経口投与する． なお，年齢，症状により適宜増減するが，1日2,000mgを上限とする． 2.　心移植，肝移植，肺移植，膵移植における拒絶反応の抑制の場合 通常，成人にはミコフェノール酸　モフェチルとして1回500～1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する． しかし，本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので，最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である． 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/m^{2}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．
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
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．
備　　考	・「先発医薬品 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 平成 28 年 5 月 13 日提出
変更内容の概要： 1. 社名変更（平成 28 年 10 月 1 日） 2. ５．３ リスク最小化計画の一覧の追加のリスク最小化活動実施状況を「実施予定」から「実施中」に変更
変更理由： 1. 社名変更のため（平成 28 年 10 月 1 日） 2. 追加のリスク最小化活動を実施しているため

１．　医薬品リスク管理計画の概要

１．１　安全性検討事項

<table>
<tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr>
<tr><td colspan="2">先天性奇形，流産</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td>重要な特定されたリスクとした理由：
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ため.
全米移植妊娠登録機関（NTPR：National Transplantation Pregnancy Registry）に報告された北米在住の臓器移植女性患者 990 例における妊娠 1547 件について，ミコフェノール酸　モフェチル製剤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 件が自然流産であり，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 [1,2]．1995 年から 2007 年にかけて集積された海外市販後データの報告では，妊娠中にミコフェノール酸が投与された女性 77 例において，自然流産が 25 例，胎児又は新生児の奇形が 14 例確認され，そのうち 6 例に耳の異常が認められた [3]．また他の文献ではミコフェノール酸　モフェチル製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．
1）Nicole M Sifontis, et al. Transplantation;82,1698;2006
2）American Journal of Transplantation;Vol.6, Suppl.s2, p162;2006
3）PrescribingInformation 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):588-96.
5）医学書院医学大辞典第 2 版;2009 年 2 月 15 日発行</td></tr>
<tr><td>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】
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.</td></tr>
</table>

	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 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，問診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. ・追加のリスク最小化活動 (1) 医療従事者向資材の作成と提供 (2) 患者向資材の作成と提供 【選択理由】 (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.
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	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤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，他の骨髄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. 先発医薬品の国内外臨床試験及び国内製造販売後調査において報告されており，これらの事象の発現は本剤の作用機序からも類推されること，また,本事象の発現により重篤な転帰に至るおそれがあるため.
	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，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 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」の項にて注意喚起を行う．加えて，患者向医薬品ガイドに本リスクに関して記載し，注意喚起を行う． 【選択理由】 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，赤芽球癆について確実に情報提供を行い，適切な使用に関する理解を促すため．
感染症（進行性多巣性白質脳症（PML），BK ウイルス腎症を含む）	
	重要な特定されたリスクとした理由： 先発医薬品の国内製造販売後調査においてサイトメガロウイルス感染が主な副作用として報告されている． 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 型肝炎の悪化が現れることがある．さらに本剤の作用機序からも明らかである． 先発医薬品の海外臨床試験では認められていないが，JC ウイルスの再活性化により進行性多巣性白質脳症（PML）が発現する可能性がある．同様に先発医薬品の海外臨床試験では認められていないが，BK ウイルスの感染により BK ウイルス腎症となる可能性がある． 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ため．
	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，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 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」の項にて注意喚起を行う．加えて，患者向医薬品ガイドに本リスクに関して

	記載し，注意喚起を行う． 【選択理由】 感染症（進行性多巣性白質脳症（PML），BK ウイルス腎症を含む）について確実に情報提供を行い，適切な使用に関する理解を促すため．
消化管潰瘍，消化管出血，消化管穿孔，イレウス	
	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国内製造販売後調査において関連事象が広く報告されているため．
	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，消化管潰瘍，消化管出血，消化管穿孔，イレウスの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 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項にて注意喚起を行う．加えて，患者向医薬品ガイドに本リスクに関して記載し，注意喚起を行う． 【選択理由】 消化管潰瘍，消化管出血，消化管穿孔，イレウスについて確実に情報提供を行い，適切な使用に関する理解を促すため．
重度の下痢	
	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国内製造販売後調査において重度の下痢が報告されているため．
	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，重度の下痢の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 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」の項にて注意喚起を行う．加えて，患者向医薬品ガイドに本リスクに関して記載し，注意喚起を行う． 【選択理由】 重度の下痢について確実に情報提供を行い，適切な使用に関する理解を促すため．
アレルギー反応	
	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においてアレルギー反応が報告されているため．
	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，アレルギー反応の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 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」の項にて注意喚起を行う．加えて，患者向医薬品ガイドに本リスクに関して記載し，注意喚起を行う． 【選択理由】 アレルギー反応について確実に情報提供を行い，適切な使用に関する理解を促すため．

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）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 先発医薬品の国内外臨床試験及び国内製造販売後調査においてこれらの事象が報告されている． 他の免疫抑制剤と同様に，累積投与によって悪性疾患の発現率が上昇する一方で，

	本剤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）を本剤の重要な潜在的リスクとした． 6) Majd N, et al. A Review of the Potential Utility of Mycophenolate Mofetil as a Cancer Therapeutic. Journal of Cancer Research. Volume 2014 2014;1-12 7) Allison AC, et al. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. Immunopharmacology. 2000 May;47(2-3):85-118. 8) Végso G, et al. Antiproliferative and apoptotic effects of mycophenolic acid in human B-cell non-Hodgkin lymphomas. Leuk Res. 2007 Jul;31(7):1003-8
	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，悪性リンパ腫，リンパ増殖性疾患，悪性腫瘍（特に皮膚）の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 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」の項にて注意喚起を行う．加えて，患者向医薬品ガイドに本リスクに関して記載し，注意喚起を行う． 【選択理由】 悪性リンパ腫，リンパ増殖性疾患，悪性腫瘍（特に皮膚）について確実に情報提供を行い，適切な使用に関する理解を促すため．
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）欠損症患者に対する高尿酸血症増悪	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤はイノシンモノホスフェイト脱水素酵素（IMPDH）阻害剤であり，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IMPDHの産生における触媒となるため，HGPRTの遺伝的欠損（Lesch-Nyhan症候群，Kelley-Seegmiller症候群など）の増悪（神経症状，高尿酸血症など）が考えられる．仮説的なリスクであり，先発医薬品では国内外においてヒポキサンチン－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の報告はないが，重篤な転帰に至る可能性があるため．
	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，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の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 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」の項にて注意喚起を行う. 【選択理由】 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について確実に情報提供を行い，適切な使用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
医療従事者向資材の作成と提供
【安全性検討事項】 先天性奇形，流産 【目的】 医療従事者に対して，妊娠中の本剤の曝露による流産及び先天異常のリスクを周知するとともに，妊娠する可能性がある婦人へ投与する場合には，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，問診や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，確実な情報提供を行う． 【具体的な方法】 ・新規納入時及び定期的に医療従事者向資材を配布し，情報提供を行う． 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる追加の措置】 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又は新たな安全性検討事項が認められた場合は，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．
患者向資材の作成と提供
【安全性検討事項】 先天性奇形，流産 【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確実な情報提供を行う． 【具体的な方法】 ・新規納入時及び定期的に患者向資材を提供し，当該資材の活用を依頼する．

	【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる追加の措置】 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又は新たな安全性検討事項が認められた場合は，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．

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

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用，文献・学会情報及び外国措置報告の収集・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				
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		
添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイド		
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
医療従事者向資材の作成と提供	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，又は新たな安全性検討事項が認められた場合	実施中
患者向資材の作成と提供	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，又は新たな安全性検討事項が認められた場合	実施中