

## 承認内容の要旨

一般名： ミコフェノール酸モフェチル

販売名： ミコフェノール酸モフェチル  
セルセプトカプセル 250

承認取得者名： 日本ロシュ株式会社

承認日： 平成 11 年 9 月 22 日

### 効能・効果：

腎移植後の難治性拒絶反応の治療（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）

## 調査報告書

平成11年4月26日

新医薬品第一調査会

調 査 品 目	一 般 名	ミコフェノール酸モフェチル
	販 売 名	ミコフェノール酸モフェチル、セルセプトカプセル250
輸入承認を 申請した会社名		日本ロシュ株式会社
<p><b>調査の概要</b></p> <p><b>&lt;調査品目の概要&gt;</b>                  ミコフェノール酸モフェチル(MMF)は、米国シンテックス社において開発された免疫抑制作用を有する新規化合物で、経口投与後、速やかに加水分解されてミコフェノール酸(MPA)となって、活性を現す。化学名は2-morpholinoethyl(E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl)-4-methyl-4-hexenoateである。</p> <p>今回、「腎移植後の難治性拒絶反応の治療」を効能・効果とする薬剤として、1カプセル中にミコフェノール酸モフェチルを250mg含有するカプセル剤の承認申請が日本ロシュ㈱からなされたものである。</p> <p><b>&lt;規格及び試験方法&gt;</b>                  物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する調査会審議では、1) 製剤の溶出試験について、①設定した試験条件により、劣化した製品が明確に排除しうることを示すこと、②日本人（特に高齢者）に多い胃酸分泌が低い人においてもアペイラピリティを保証しうるものであるかどうかについてコメントすること、2) 製剤の処方概要中に示すとともに、設計の経緯について説明すること、3) MMF標準品の規格を本邦における考え方に沿って整備することなどの点についてコメントを求めた。これらに対する回答も含めて検討した結果、原薬及び製剤の物性及び品質の解析は適正になされており、規格及び試験方法も品質の恒常性を図る上で適切に設定されていると判断した。</p> <p><b>&lt;安定性&gt;</b>                  安定性に関しては、原薬については、長期保存試験（40 - 60%RH, 37℃及び45℃、24箇月及び加速試験（40℃、75%、6箇月）が行われており、加速試験におい</p>		

て、3箇月目に性状にわずかな変化を認めた他は、いずれの測定項目にも変化は認められず安定であった。また、製剤についても、PTP包装品と2種のプラスチック瓶保存について、長期保存試験（30℃ 36箇月）及び加速試験（40℃、75%RH、6箇月）が行われており、長期保存試験においては、分解物の含量が若干増加した他は変化は認められなかったが、加速試験においては、PTP包装品では、分解物の増加に加えて、6箇月後にカプセルの溶着によると思われる溶出率の低下が認められた。このカプセルの溶着は、30℃を超える温度での長期の保存は避けるべきゼラチン硬カプセルを40℃に保存したために起こったものであり、本薬剤の本質的变化ではないことから、高温及び高湿を避けて保存することにより、カプセルの溶着とそれに伴う溶出率の低下を防止しうるものと考えられる。

以上の結果から、原薬は、室温で2年は品質を保証できるものと判断された。また、製剤は、PTP包装において高温及び高湿を避けることを除けば、PTP包装及び瓶包装で保存するとき、室温で3年間は品質を保証できるものと判断された。なお、今回の安定性試験は、1) 原薬の加速試験が通常の3ロットでなく、2ロットについてしか行われていないこと、2) 原薬及び製剤の長期保存試験が、通常の25℃ではなく、室温、37℃及び45℃（原薬）あるいは30℃（製剤）で行われていることなど、ICHの安定性試験ガイドラインから外れた点がかかなりあったので、指導事項を出してこれらの点について照会するとともに、今後はガイドラインに従ったものとするよう求めた。これに対して、①本申請の医薬品の安定性試験は、ICHの安定性試験ガイドラインが公布される以前に開始されたものであること、②長期保存試験には、ガイドラインの保存条件である25℃よりも厳しい条件を採用していること、③加速試験自体は2ロットについてしか行われていないが、2ロットがばらつきの少ない同じ傾向の結果を与えていること、及び苛酷試験がこれをサポートする結果を与えていることなどから、本薬の安定性を評価しうるものと考えられる。また、今後はこのような問題を惹起しないように、海外データの利用に当たって事前に十分な検討を行うとの回答が得られたので、これを了承した。

#### <一般毒性>

急性毒性試験はマウス、ラット及びサルを用いて行われ、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。反復投与毒性試験はラットで1、6及び12ヵ月間、イヌで12ヵ月間、サルで1及び6ヵ月間の経口投与で行われた。その結果、造血系への影響として、ラットの高用量群で赤血球系のパラメータの減少が認められ、6ヵ月間投与の高用量群の3例に貧血に関連した死亡が認められた。免疫系への影響として、ラット及びサルの高用量群で胸腺の萎縮が認められた。胃腸管への影響として、サル1ヵ月間投与の高用量群で胃腸障害により死亡が、またイヌで頻回の下痢及び軟便が認められた。反復投与における無毒性量はラットでは2mg/kg、イヌでは9mg/kg、サルで15mg/kgと判断

された。

調査会ではラット単回投与試験における概略の致死量が臨床用量と近いこと、さらに反復投与試験からの無毒性量が臨床用量を下回るについて、ヒトでの安全性評価を質したところ、本薬は類薬と比較して安全域は小さいが、ヒトでの副作用も減量、休薬により回復可能な症状であることから、症状観察及び適切な処置の必要性はあるが臨床的に容認されうる範囲内と考えられるとの回答が得られ、これを了承した。抗原性試験では弱い抗原性が認められたが、臨床適応条件下で本薬が抗原性を示す可能性は低いと推察された。変異原性試験では細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験においていずれも陰性結果が得られたとしているが、調査会では用量依存性及び統計学的な有意性等を総合的に考えると、小核試験結果は陽性と判断するのが妥当であるとの見解を示した。しかし、申請者より陰性見解の変更せずとの回答が得られ、結果の判定において見解の相違がみられた。ただし、小核試験の陽性結果は極めて高用量での結果であり、臨床用量等から判断して、特段問題となる所見ではないと判断した。がん原性試験はマウス及びラットを用いて行われ、その結果、がん原性は認められなかった。

#### <生殖・発生毒性>

生殖・発生毒性試験は、ラットとウサギ（器官形成期投与）を用いて経口投与により行われた。高用量群で胎児死亡率が上昇し、ラットで頭部奇形、ウサギで多発奇形が増加したため、使用上の注意に記載して注意を喚起するとともに、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本薬を投与禁忌とした。次世代の発生に対する無毒性量は、ラット妊娠前及び妊娠初期試験で1.5mg/kg、ラット及びウサギ器官形成期投与試験でそれぞれ2.0mg/kg及び30mg/kg、ラット周産期及び授乳期投与試験で10mg/kgであった。

#### <薬理>

本薬は速やかにMPAへと代謝された後、プリンde novo合成における律速段階酵素であるイノシンモノフォスフェート脱水素酵素(IMPDH)と、それに引き続く反応ステップを触媒するグアノシンモノフォスフェート合成酵素(GMPS)を強力に可逆的かつ特異的に阻害する。

リンパ球は核酸代謝に関して他細胞に比べてde novo合成への依存度がsalvage系に比べて極めて高い。MMFの臓器移植時の拒絶反応抑制作用は、本薬から生成したMPAがIMPDH及びGMPSを阻害し、プリンde novo合成系を抑制し、GTP、d-GTPを枯渇することにより、活性化T及びBリンパ球を選択的に抑制することによる。実験としては、免疫薬理作用に関する実験及び移植免疫抑制作用に関する実験が検討された。即ち、ヒト細胞、細胞株を用いたin vitro及びマウス、ラット並びにサルを用いたin vivo試験によりMMFあるいはMPAの免疫薬理作用が検討された。また臓器移植時の拒絶反応に対するMMFの移植免疫抑制作用が腎、心、脾、肝及び大

動脈の移植片モデル（マウス、ラット、イヌ）を用いて検討された。その結果、MMFはイヌ腎臓同種移植において生存期間延長並びに進行性急性拒絶反応治療効果を示した。また、MMFはラット心臓同種移植における生着期間延長作用及び進行性拒絶反応の進展防止作用を示し、マウス膵島同種移植及びイヌ肝臓同種移植においても生着期間の延長効果を示した。さらに各種脈管モデルにおいても冠状動脈炎、内膜増殖及び内膜肥厚の抑制効果を示し、血管病変を抑制した。

調査会ではMPAはIMPDHに対して極めて強い抑制を示し、ヒト末梢血単核球への作用と比して大きな差異が見られた理由を尋ねた。これに対しIMPDHに対する抑制作用は純粋な酵素反応抑制効果から直接測定されており、単核球培養細胞系における作用に比して鋭敏に検出されるため、この差異が生じたと考えられること、さらに増殖性細胞や活性化された刺激細胞に対する作用においてはMPAの作用は強く、IMPDHに対する作用との差は小さいとの回答が得られ、この回答を了解した。さらに、本薬のGMP減少作用に基づく薬効発現機構及び核酸合成阻害作用はリンパ球に選択的である根拠を尋ねたところ、ヒトIMPDHには2種のイソ酵素(type I及びII)が存在し、抗原/マイトジェン刺激リンパ球ではtype IIが著明に発現しており、MPAはtype I酵素に比してtype II酵素を選択的に抑制したためであると回答が提出され、この回答を了解した。

脾臓摘出/血漿交換ラット実験において、本薬の投与中止後に、血中自然抗体価のリバウンドが見られた理由及びこのリバウンドが臨床使用においてコンプライアンスが悪い場合問題とならないかを尋ねた。これに対し、報告されたリバウンドは生体の正常な防御反応の一つと考えられるが、Bリンパ球の増殖や抗体産生能の一過性亢進に起因したものであるか否かは不明であること、抗体価の上昇は一般的には移植片の長期生存を脅かすと推定されるので、使用上の注意にリバウンドに関する記載を追加すること、本薬は腎移植患者に対して用いられることから、コンプライアンスの低下をきたすことは少ないと推定され、また拒絶反応再発とリバウンドの関連が指摘された報告はないものの、市販後調査においてリバウンドの危険性について検討するとの回答が提出され、これらの回答を了承した。

#### <吸収・分布・代謝・排泄>

本薬の吸収、分布、代謝、排泄は、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおいて検討された。

本薬を各種動物に単回経口投与した場合、未変化体濃度は血漿中に認められなかったが、主代謝物は投与後15～25分及び6～10時間にピークが来る二峰性の消失がみられた。ラット及びイヌでの反復経口投与試験の結果、蓄積性は低いことが示唆された。

ラットに<sup>14</sup>C標識体を単回経口投与した場合、放射能は胃、腎臓、肝臓、小腸、大腸及び骨に高濃度に分布した。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は明らかであり、乳汁への一部移行が示唆された。

代謝は<sup>14</sup>C標識体を用いて検討され、本薬は投与後速やかに消化管粘膜、肝臓、血液及び血漿中で加水分解される。その後、グルクロン酸抱合体、アシルグルクロン酸抱合体及びグルコース抱合体に変換される。ラット及びサルでの主排泄経路は尿であり、イヌでは糞中であった。ラットで胆汁中に排泄された放射能の大部分（85%）が再吸収された。

ヒト（外国人）における検討では本薬1.0gを単回経口投与した場合、主代謝物は投与後0.7時間で最高値に達し、半減期は15.8時間であった。ヒトにおける排泄も動物と同様、投与後72時間以内に投与した放射能の約90%が尿中に排泄された。

調査会はMPAにより阻害されるIMPDH及びGMPSにより代謝を受ける薬物の有無についてコメントを求めた。これに対し、申請者はIMPDH及びGMPSにより代謝を受ける薬物について文献検索を行った結果、対象となる薬物はなく、その理由として、これらの酵素により触媒される反応は、P450が関与する代謝反応と異なり、プリン代謝系においてみられる基質特異性の高い特殊な反応であることが考えられると回答した。調査会はこれら回答を妥当と判断した。

#### <臨床>

臨床試験は国内で第Ⅱ相オープン試験と海外で第Ⅰ／Ⅱ相オープン試験及び第Ⅲ相オープン無作為比較試験が行われた。第Ⅰ相試験は本薬の免疫抑制作用が健常人にとって有害であり、倫理上問題があるとの判断で実施されていない。なお、日本人における本薬の薬物動態については、今回申請適応外である腎移植後の難治性に限定しない拒絶反応の抑制効果の検討を目的とした臨床試験で実施されており、海外のデータと比較の結果、人種差はないことが示唆された。

第Ⅱ相試験は国内で難治性拒絶反応を対象に、男性患者28例、女性患者13例、計41例に対し1回1,500mg、1日2回で12週間経口投与が行われた。この投与量は急性拒絶反応抑制効果を検討した国内前期第Ⅱ相試験の結果から設定されたものである。また、難治性拒絶反応は既存の治療薬が無効、又は既存の治療薬が副作用又は合併症のため使用困難で血清クレアチニン（Cr）値がベースラインより25%以上上昇し、かつ腎生検により拒絶反応が確認されたものと規定し、実施された。その結果、有効性については41例の内15例が、慢性拒絶反応であること、高用量ステロイドとの併用であることなどの理由により除外され、残る26例について評価可能であった。著効（拒絶反応が緩解）12例（46.2%）、有効（拒絶反応が軽快）7例（26.9%）、やや有効と無効が7例（26.9%）で、有効以上が19例（73.1%）であった。12週間の投与期間中における拒絶反応の再発率は4例／26例（15.4%）で、その内2例は本薬休薬中の再発であった。移植腎生着率は23例／26例（88.5%）であり、腎機能が廃絶したのは3例であった。

安全性については、投与された41例全例について評価され、13例（31.7%）に下痢、3例（7.3%）に食欲不振、3例（7.3%）に貧血などが認められた。副作用のため投与中止に至った症例は5例で、いずれも下痢や食欲不振、悪心・嘔吐などの消化

器症状であった。また41例中11例に感染症が発現し、その内9例では本薬の免疫抑制作用に関連していた可能性があると考えられた。

第Ⅰ／Ⅱ相試験は米国において腎移植後の急性拒絶反応を呈している患者で従来の治療法で寛解しないもの、又はこれらの薬剤が副作用や合併症のため使用困難な患者を対象として行われた。対象となった症例は77例（男性44例、女性33例）で、本薬は1回1,500mg、1日2回で8週間投与された。その結果4週目で完全寛解52例（67.5%）、部分寛解0例、無効4例（5.2%）、判定不能21例（27.3%）、8週目でそれぞれ46例（59.7%）、0例、6例（7.8%）、25例（32.5%）であった。また4週目での腎生検所見の改善は41例／73例（56.2%）であった。安全性では77例中53例（68.8%）で関連が否定できないものが認められたが、主なものは消化器症状及び白血球減少で、副作用による中止又は休薬は15例（19.5%）であった。

第Ⅲ相試験は米国において血清Cr値が5mg/dL以下の難治性拒絶反応を呈している患者を対象とし、ステロイド静脈内投与（メチルプレドニゾン5mg/kg、5日間、その後漸減）群との無作為割付オープン試験として実施された。対象となったのは本薬投与群77例、ステロイド投与群73例、計150例であった。移植腎生着・生存率は本薬群87%、ステロイド群74%（ $P=0.08$ ）であった。Cr値で見た拒絶反応治療効果には差が認められなかった。安全性の面では主な副作用は本薬投与群では下痢（46.8%）、白血球減少（39.0%）、貧血（23.4%）、悪心（23.4%）などであり、ステロイド投与群では白血球減少（16.9%）、敗血症（15.5%）、発熱（14.1%）、貧血（11.3%）などであり、本薬投与群の方が高いものが多かった。また重篤な副作用を1回以上経験した症例は本薬投与群で55.8%、ステロイド投与群で31.0%であった。

調査会では国内第Ⅱ相試験において、41例中15例もの有効性評価除外例が出たことから試験そのものの信頼性に疑義が出され、また、臨床効果について「著効」、「有効」など最終判断しか記載されておらず、実際のデータが示されていないため、判断が困難であることが指摘された。また日本人でのAUCが米国人と比べて30%前後高いと思われるにもかかわらず米国の承認用法・用量と同一にしたこと、副作用や臨床検査値異常の症例数に不整合があること、血清Cr値が6.3mg/dLまで上昇し中止している症例が有効とされていることなどについて説明を求めた。更に米国の第Ⅲ相試験で対象を血清Cr値が5mg/dL以下の症例に限ったこと、米国などで承認されている適応症が「拒絶反応の抑制」であり、「拒絶反応の治療」の効果が認められなかったことに対する説明を求めた。これに対し申請者からはエントリー時、条件に合うかどうか十分に注意したが、その時点で確認できなかった項目が後に判明し、不適格であることが判った症例が15例にもなったが、今後はこのようなことのないよう努める旨回答が出され了承された。また「著効」、「有効」などの最終判定のみならず、Crあるいは1/Crのデータが提示された。また、その結果ある1症例において血清Cr値が6.3mg/dLまで上昇し、本薬の投与が中止されているにもかかわらず「有効」と判定されていることが判明し、その理由を質したところ、一時的に改善したが2週間後には悪化したとのことでこの症例は判定を「無効」と改めることとした。

米国人とのAUCの差については統計学的に有意差とはならず、薬物動態に著明な人種差は認められないことが示唆されたが、市販後調査により情報を収集し、本薬の適正使用のための分析を行なうとの回答を了承した。副作用や臨床検査値異常の症例数の不整合が修正され、国内第Ⅱ相試験の有効性は著効12例(46.2%)、有効6例(23.1%)で有効以上が18例(69.2%)となり、副作用は貧血が10例(24.4%)、白血球減少が5例(12.2%)と訂正された。また血清Cr値が5mg/dL以上の症例では、それ未満の症例の場合より有効率は劣るものの、7例/13例(53.8%)に完全寛解が得られることから5mg/dL以上の症例も適応に含めることは妥当であるとの回答を了承した。米国などでは拒絶反応の抑制と治療の両方について申請されたが、治療についてはステロイドパルス療法と有意な差はみられなかったため承認されていない。海外ではこのような経緯から治療の適応が承認されていない例があるが、今回の申請ではステロイドパルス療法を含む既存の治療法が無効、又は副作用などのため使用困難な場合を適応としているので有用性があるものと判断した。

調査会では、本薬の日本人での使用経験が少ないことから本薬の市販後調査を綿密に行なうよう指示し、その調査骨子を了承した。

#### <結論>

以上のような審議の結果、本薬を承認して差し支えないとの結論に達したので、特別部会に上程することとした。