

衛研発 第 3048 号
平成 12 年 10 月 27 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

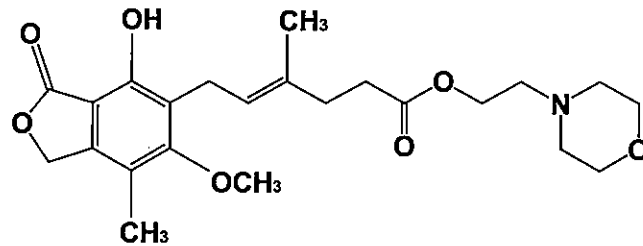
販売名 セルセプトカプセル 250
一般名 ミコフェノール酸モフェチル
申請者名 日本ロシュ株式会社
申請年月日 平成 11 年 12 月 17 日
薬効分類名 399 (他に分類されない代謝性医薬品)
申請区分 新効能医薬品 1- (4)

化学構造式

分子式 $C_{23}H_{31}NO_7$

分子量 433.50

構造式



化学名

(日本名) (E)-6-(1,3-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-7-メチル-3-オキシソイソベンゾフラン-5-イル)-4-メチル-4-ヘキセン酸 2-モルホリノエチルエステル

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

特記事項 医薬品輸入承認事項一部変更承認申請

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成 12 年 10 月 27 日作成

- 販売名 セルセプトカプセル 250
一般名 ミコフェノール酸モフェチル
申請者名 日本ロシュ株式会社
申請年月日 平成 11 年 12 月 17 日
- 審査結果 本剤に関し、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、承認して差し支えないと判断する。
- 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)
腎移植後の拒絶反応の抑制
(下線部が今回追加分)
- 用法・用量 腎移植後の難治性拒絶反応の治療の場合
通常成人にはミコフェノール酸モフェチルとして 1 回 1,500 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 3,000 mg を上限とする。
<用法・用量に関連する使用上の注意>
重度の慢性腎不全患者(糸球体濾過率 $<25\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$)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。
(下線部が今回追加分)

審査報告（1）

平成 12 年 9 月 27 日

1. 申請品目

[販売名]	セルセプトカプセル 250
[一般名]	ミコフェノール酸モフェチル
[申請年月日]	平成 11 年 12 月 17 日
[申請者]	日本ロシュ株式会社
[剤型・含量]	カプセル剤：1 カプセル中ミコフェノール酸モフェチルとして 250mg 含有
[申請時の効能・効果]	・腎移植後の難治性拒絶反応の治療 ・ <u>腎移植後の拒絶反応の抑制</u> (下線部が今回追加)
[申請時の用法・用量]	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。 <u>腎移植後の拒絶反応の抑制</u> <u>通常成人にはミコフェノール酸モフェチルとして1回</u> <u>1,000mg を1日2回12時間毎に経口投与する。なお、年齢、</u> <u>症状により適宜増減するが、1日3,000mg を上限とする。</u> (下線部が今回追加)
[特記事項]	医薬品輸入承認事項一部変更承認申請

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬の有効成分ミコフェノール酸モフェチル (MMF) はミコフェノール酸 (MPA) のプロドラッグである。MMF は、経口摂取後肝臓にて速やかにエステル結合が外れ MPA の薬効を発揮する。MMF はリンパ球の増殖抑制を主作用とするアザチオプリンやミゾリピン等と同様のいわゆる免疫抑制薬の代謝拮抗剤に位置づけられる薬剤である。MPA は 1896 年に Penicillium 属の発酵生成物のひとつとして発見されて以来、抗ウイルス作用、抗腫瘍作用及び免疫抑制作用等を有することが確認されている。その作用機序は、細胞内のグアノシンーリン酸の産生を選択的、可逆的かつ不競合的に阻害し、T 及び B リンパ球の核酸合成を抑制することによると考えられている。本邦で本薬は 1999 年に「腎移植後の難治性拒絶反応の治療」として承認されている。一方、海外では欧米を始め多数の国で、「腎移植後

の拒絶反応の抑制」等の効能で承認されている。

今般、「腎移植後の拒絶反応の抑制」を効能・効果に追加する一部変更承認申請が行われたものである。

ホ. 効力を裏付ける試験

本薬は体内に吸収後、速やかに MPA に代謝され、作用を発揮する。MPA はプリン生合成の *de novo* 系における律速酵素であるイノシンーリン酸脱水素酵素 (IMPDH) を選択的、可逆的かつ不競合的に阻害する (ヒト type II に対する K_i 値: 約 7nM)。細胞内のプリン生合成には *de novo* 系と salvage 系の 2 種類の主要経路があることが知られているが、T 及び B リンパ球においては主として *de novo* 系に依存していることより、MPA はこれらの細胞に選択的に作用し、DNA 合成を抑制すると考えられる。

MPA は、マイトジェンで刺激したヒト末梢血リンパ球 (T 及び B)、ヒト脾臓 B リンパ球の増殖を抑制し (IC_{50} =30~80nM/末梢血リンパ球、61~314nM/脾臓 B リンパ球)、T 細胞、B 細胞及び単球系の細胞株 (MOLT-4、DAUDI、CESS、SKW 及び THP-1) をそれぞれ 3 日間培養した場合、増殖を強く抑制した (IC_{50} =0.2~5nM)。また、マイトジェンで刺激したヒト末梢血リンパ球の MPA による DNA 合成阻害は、グアノシンまたはデオキシグアノシンの添加により抑制されることより、MPA の作用がプリン生合成阻害によるものであることが確認された。一方、ヒト線維芽細胞、臍帯静脈内皮細胞の増殖抑制にはより高濃度の MPA が必要であること、アルブミン感作マウスに MPA を 3 日間経口投与し、 3H -デオキシチミジン (TdR) の腹腔内投与によりリンパ組織、睾丸、空腸組織中の DNA 合成を測定するとリンパ節、脾臓での DNA 合成を各々 93.9%、60.7% 抑制するのに対して、睾丸では 5.3% の抑制であり空腸ではほとんど抑制がみられないことより、MPA の作用はリンパ球系に選択的であることが示された。また、MPA 約 50mg/kg/日の経口投与はマウスにおいて同種異系腫瘍細胞移植による細胞障害性 T リンパ球の誘導抑制作用を示し、本薬 10~60mg/kg/日の経口投与はマウス及びラットにおける抗体産生モデルにおいて抗体産生を抑制した。

イヌ腎臓同種移植において、移植日からの本薬の予防的単独投与は生存期間を延長し (40 mg/kg/日)、低用量のシクロスポリン (CsA)、メチルプレドニゾンとの 3 剤併用は、本薬の免疫抑制作用を増強した (20mg/kg/日)。本薬単独投与中、副作用として消化器系症状がみられたが、肝・腎毒性、骨髄抑制、重篤な感染症は認められず、他剤併用による本薬の減量は副作用を軽減した。また、イヌ肝臓同種移植でも移植時からの予防的投与により生着期間を延長し (20mg/kg/日)、CsA との併用により更に延長した。本薬の耐容性は良好であり、副作用は認められなかった。ラット心臓同種移植においても本薬の移植時からの予防的投与は用量依存性に生着期間を延長し (10~40mg/kg/日)、本薬と CsA の併用は相加的もしくは相乗的に延長効果を示した (10mg/kg/日)。一方、ラット心臓同種異所移植において本薬 30mg/kg/日を移植時から予防的投与した場合と拒絶反応が惹起されることが確

認められている移植4日目から治療的投与を開始した場合で生着日数を比較したところ、両群で生着日数に差は認められなかった。

その他、本薬は30~40mg/kg/日の経口投与により、ラットにおいて、心臓異所移植による増殖性冠動脈炎を抑制し、大動脈同種移植時の内膜増殖及び頸動脈損傷モデルでの内膜肥厚に対しても抑制作用を示した。また、マウス異系膵島移植において移植前日から本薬80mg/kg/日を30日間投与することにより、10例中5例に免疫寛容が誘導された。すなわち、この5例に膵島提供ドナーと同系マウスからの甲状腺片を移植しても拒絶反応を示さないのに対し、他系マウスの甲状腺片は完全に拒絶された。

医薬品医療機器審査センター（以下審査センター）は、既承認の治療的投与に今回申請された予防的投与を追加する意義を明確にするよう求めた。これに対し、ラット心臓同種異所移植実験の結果では明確ではなかったものの、イヌにおける腎移植において拒絶反応を確認（血清クレアチニン値が50%以上上昇）後から治療的投与を行った場合、拒絶反応を抑制するのに本薬160mg/kg/日3日間のパルス療法が必要であったのに対し、移植時から予防的投与を行った他のイヌ腎移植実験では40mg/kg/日以上用量から生着日数の延長が認められたことが示された。また、イヌ骨髄移植実験において、移植時からCsAと併用し本薬を投与した場合、20mg/kg/日では4例中3例に毒性が発現しうまくいかなかったが、初期用量を3日間だけ12mg/kg/日に下げたところ生存率が著明に改善したとの報告が示された。すなわち、申請者は以上の結果より、他の免疫抑制剤との併用で使用されることが多い本薬においては、移植時からの予防的投与によりなるべく用量を下げる事が重要であると説明し、審査センターはこれを了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 提出された資料の概略

1. 腎移植の急性拒絶反応の抑制に関する前期第Ⅱ相試験（試験番号 MYCc24+100、公表論文：移植32:135, 1997）

腎移植患者における本剤の安全性の確認と急性拒絶反応の抑制効果を検討するため、本剤の初期用量（1日量）を1,000mg：12例、2,000mg：10例、3,000mg：10例が設定され、1992年8月から1993年5月まで前期第Ⅱ相臨床試験が実施された。本剤の1日量3,000mgまでの安全性が確認されたため、引き続き同様の試験方法で1日量4,000mg：10例を追加し1993年10月から1994年4月まで試験が実施された。16歳以上の一次腎移植患者を対象に、ステロイド、CsAの併用下で本剤は12週間投与された。患者背景は、生体腎/死体腎、性別（男/女）及び年齢（平均）は、それぞれ、1,000mg群9例/3例、10例/3例及び37.7±6.3歳、2,000mg群7例/3例、6例/4例及び38.5±12.2歳、3,000mg群6例/4例、6例/4例及び40.9±10.1歳、4,000mg群5例/5例、8例/2例及び39.6±12.3歳であった。

登録された全ての症例が安全性評価対象とされた。有効性評価対象からは、術直後から

併用禁止薬剤である抗リンパ球グロブリン (ALG) を併用していた 2,000mg の 1 例、副作用等のため投与開始から 2 週間以内に投与を中止、あるいは投与量を減量した 4,000mg の 3 例が除外された。

本剤を 12 週間投与した時の各用量での拒絶反応発現率は用量に依存して低下し、1,000mg 群 9/12 例、2,000mg 群 4/9 例、3,000mg 群 2/10 例及び 4,000mg 群 0/7 例であった。移植腎の生着は、1,000mg の 1 例で感染症が発現し、ステロイド剤を除く免疫抑制剤の投与を中止したためその後機能喪失に至ったが、その他の症例では中止及び除外症例を含め本剤の投与 12 週後の時点で生着していた。

有害事象は全 42 例中 32 例 166 件に認められた。これらの有害事象のうち、本剤の副作用と判定された症例は、1,000mg 群 3 例 5 件 (1 例は嘔気・嘔吐による中止)、2,000mg 群 1 例 2 件、3,000mg 群 4 例 8 件、4,000mg 群 5 例 9 件であった。感染症の発現は、1,000mg 群 2 例、3,000mg 群 2 例 [サイトメガロウイルス (CMV) 感染症 2 例] に認めた。本剤の中止、中断・減量症例は 1,000mg 群 2 例 (感染症、消化器症状による中止、各 1 例)、2,000mg 群 1 例 (白血球減少による中止)、3,000mg 群 1 例 (食欲不振及び腹部膨満感) 及び 4,000mg 群 3 例 [AST (GPT) 上昇による中止 1 例、消化器症状による中断・減量 2 例] であった。本剤と因果関係が否定できない臨床検査値異常の発現数は、1,000mg 群 3 例 18 件、2,000mg 群 2 例 8 件、3,000mg 群 5 例 50 件、4,000mg 群 8 例 41 件であった。本剤の 1 日用量 4,000mg は、臨床検査値異常の頻度が高く、有害事象による中止、中断例が 10 例中 3 例に認められた。

以上より、申請者は 3,000mg までの用量は免疫抑制効果が期待でき、安全性に特に問題のない用量であると判断した。

2.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 (試験番号 JO15294)

一次腎移植患者における急性拒絶反応抑制に対する本剤の有効性及び安全性を比較検討することを目的として、本剤の 1 日用量、2,000mg 及び 3,000mg の二重盲検無作為化比較法による臨床試験が 1996 年 11 月から 1998 年 7 月まで実施された。本試験は中止されたアザチオプリン (Aza) を比較対照薬とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験 (薬剤割付の不整合により中止) に代わり、新たに計画された第Ⅲ相試験である。CsA とステロイドを併用し、本剤の投与期間 24 週での拒絶反応の発現頻度及び有害事象が評価された。急性拒絶反応の診断は原則として腎生検にて行ったが、腎生検が実施できなかった症例については、腎機能障害 [血清クレアチニンがベースライン値 (治療開始前 14 日以内の最低値) より 25%以上増加] の条件を満たし、かつ補助診断基準 (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) が 2 項目以上認められるもの、あるいは補助診断基準を 2 項目以上満たし、諸検査より拒絶反応が明らかかなものが拒絶反応と診断された。

総登録症例数は目標症例数と同数の 140 例であり、本治験では 3 医療機関において誤調

剤が発生し合計 7 例の緊急開鍵が行われたが、症例検討会における治験実施計画書に基づく症例の取り扱い検討の結果、緊急開鍵前に症例記録が固定された 1 医療機関 4 例については、評価可能として採用例とされた。一方、緊急開鍵後に症例記録が固定された 2 医療機関 3 例については不採用例とされた。これらの 3 例及び本薬未投与の 4 症例を含む 15 例を不完全症例として一部または全ての評価項目を解析から除外した [2,000mg 群 8 例：有効性、安全性共に除外 4 例（治験薬の未投与 3 例、データ固定前の開鍵 1 例）、有効性除外 4 例（併用禁止薬 2 例、治験薬の早期中止 2 例）、3,000mg 群 7 例（有効性、安全性ともに除外 3 例（治験薬の未投与 1 例、データ固定前の開鍵 2 例）、有効性除外 4 例（投与開始遅延 1 例、治験薬の早期中止 3 例）]。従って、有効性採用例は 125 例（2,000mg 群 63 例、3,000mg 群 62 例）、安全性採用例は 133 例（2,000mg 群 67 例、3,000mg 群 66 例）であった。

有効性採用例 125 例の患者背景については、生体腎/死体腎、主要組織適合抗原不適合数中央値（範囲）、性別（男/女）及び平均年齢（範囲）は、それぞれ、2,000mg 群（63 例）：52 例/11 例、2 座（0～5）、52 例/11 例及び 35.8±10.9 歳（16～61）、3,000mg 群（62 例）：48 例/14 例、2 座（0～5）、35 例/27 例及び 36.4±10.6 歳（16～59）であった。

主要評価項目である本剤開始後 24 週時の委員会判定による拒絶反応発現率は、2,000mg 群 34.9%（22/63 例）、3,000mg 群 27.4%（17/62 例）であったが、両群間に統計学的有意差は認めなかった。

本剤の投与 24 週後、あるいは中止時の生存率は、2,000mg 群 100%（63/63 例）、3,000mg 群 98.4%（61/62 例）であった。3,000mg の死亡例 1 例は、突発的に発生したクモ膜下出血によるものであり、死亡による移植腎機能廃絶例（移植後 41 日目）と判断した。また、2,000mg の 1 例及び 3,000mg の 3 例は移植腎早期機能不全（それぞれ、移植 9 日、53 日、6 日、60 日目）により機能廃絶しており、従って、移植腎生着率は 2,000mg 群 98.4%（62/63 例）、3,000mg 群 93.5%（58/62 例）であった。なお、拒絶反応の発現あるいは原疾患の再発による移植片の機能廃絶は認められなかった。

症例判定委員会により急性拒絶反応と診断された症例は、2,000mg 群 22 例、3,000mg 群 17 例であった。腎生検による Banff 分類（Kidney Int 44:411, 1993）での急性拒絶反応の程度は、2,000mg 群（17 例）：BL 3 例、Ia 4 例、Ib 3 例、II a 5 例、III 2 例、3,000mg 群（15 例）：BL 4 例、Ia 6 例、Ib 3 例、II b 1 例、III 1 例であった。組織学的な重症度は両群間に統計学的有意差は認められなかった。2,000mg 群の 1 例は、拒絶反応の回復が不十分であったことにより、タクロリムス（FK506）に切り替えるため、本剤の投与を中止し、中止約 2 カ月半後に腎機能廃絶となった。3,000mg 群の 1 例は、移植腎早期機能不全により機能廃絶となった症例であり、さらに 1 例は腎機能発現しないまま本剤の投与中止となり、約半年後に移植腎が摘出された。

本剤投与 24 週終了後、または中止時の血清クレアチニンは、2,000mg 群と 3,000mg 群でそれぞれ、1.5mg/dL 以下：41 例及び 45 例、1.6～2.0mg/dL：15 例及び 7 例、2.0～

3.0mg/dL：4例及び4例、3.1mg/dL以上：3例及び6例であり、両群間で統計学的有意差は認められなかった。

有害事象の発現頻度は、2,000mg群（67例中）65例384件（随伴症状；36例63件、感染症；29例43件、臨床検査値異常変動；61例278件）及び3,000mg群（66例中）63例416件（随伴症状；38例66件、感染症；29例41件、臨床検査値異常変動；57例309件）であった。本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、2,000mg群80.6%（54/67例）、3,000mg群78.8%（52/66例）であった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象として発現頻度が高かった事象は、白血球減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少などの血球系の臨床検査値異常、CMV感染症、血清尿酸値上昇及び血清AST（GPT）上昇などであった。これらの有害事象のうち、白血球減少については、3,000mg群の発現頻度（23例）が2,000mg群（14例）よりも高い傾向が示唆された。

本剤との因果関係が否定できない消化器系の有害事象として、下痢6例（各群3例）、腹痛2例（全て2,000mg）、嘔吐3例（全て2,000mg）、嘔気・嘔吐2例（全て2,000mg）、腹膜炎3例（全て2,000mg）、食欲不振4例（2,000mg2例、3,000mg2例）、十二指腸潰瘍3例（2,000mg1例、3,000mg2例）、腹部不快感3例（2,000mg1例、3,000mg2例）等が認められた。消化器系の有害事象は2,000mgの方にやや多く発現していたが、用量依存性は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない血球系の有害事象でその発現頻度が高かったのは、白血球減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少及びヘマトクリット値減少であった。両群ともに腎移植後4週間から白血球減少の発現が認められ始めた。腎移植後6週間からは累積発現率に群間で差が見られ始め、3,000mgの方が2,000mgよりも高い傾向が示された（本剤開始24週後の時点での白血球減少発現率：2,000mg群23.9%、3,000mg群39.4%）。重症度別では、白血球減少は、2,000mg群で高度と判定されたものはなかったが、3,000mg群で7例に認められた。

CMV感染症は、2,000mg群12例（CMV感染症10例、CMV出血性胃潰瘍1例、CMV肝炎1例）、3,000mg群12例（CMV感染症10例、CMV肺炎1例、CMV血症1例）であり、その発現頻度は両群間で差を認めなかった。その他の感染症としては、感冒11例（2,000mg群4例、3,000mg群7例）、尿路感染症7例（2,000mg群5例、3,000mg群2例）、膀胱炎または出血性膀胱炎8例（2,000mg群3例、3,000mg群5例）、带状疱疹5例（2,000mg群3例、3,000mg群2例）等が認められた。

本剤との因果関係が否定できない肝臓・胆管系の有害事象は、2,000mg群20件、3,000mg群24件認められた。主な事象として、血清AST（GPT）上昇14例（2,000mg群10例、3,000mg群4例）、 γ -GTP上昇10例（各群5例）、血清ALT（GOT）上昇6例（各群3例）、CMV肝炎1例（2,000mg群）、胆のう炎1例（3,000mg群）等であった。

有害事象による中止例は、2,000mg群9/67例（13.4%）、3,000mg群14/66例（21.2%）であった。投与中止の内容としては、白血球減少を含む中止例が7例（2,000mg群1例、

3,000mg 群 6例)と最も多く、貧血3例(全て3,000mg 群)、肝機能検査値異常3例(2,000mg 群1例、3,000mg 群2例)などの臨床検査値の異常変動に起因する事象であった。

重症度別では、白血球減少に関し2,000mg では「高度」と判定されたものはなかったが、3,000mg では7例に認められた。また、赤血球障害に関し、「高度」と判定された事象が両群ともに比較的多く認められ、「中等度」以上の重症度が3,000mg でやや多かった。本剤が投与された136例中の重篤な有害事象は、2,000mg 群(68例)19例24件、3,000mg 群(68例)20例24件であった。うち本剤との因果関係が否定できないものは、2,000mg 群15例19件、3,000mg 群15例17件であった。特に重篤な事象は、クモ膜下出血による死亡1例(3,000mg 群)、間質性肺炎1例(3,000mg 群)、移植腎動脈狭窄1例(3,000mg 群)及び消化管穿孔・腹膜炎1例(2,000mg 群)であった。

本臨床試験結果より、腎移植後の急性拒絶反応の抑制に対して本剤の1日用量は、2,000mg が臨床推奨用量と判定できると申請者は判断した。

3. 腎移植(拒絶反応の抑制)長期投与試験 (試験番号 JO15293)

腎移植患者を対象とした急性拒絶反応の抑制に関する前期第Ⅱ相試験及び難治性拒絶反応の治療に関する第Ⅱ相試験(試験番号MYCc101、公表論文:移植32:147, 1997)を完了した患者に対する本剤の長期経口投与時の安全性及び移植腎の予後を検討することを目的として、オープン試験法による長期投与試験が1992年10月～1998年7月まで実施された。

長期投与試験には、前期第Ⅱ相試験[急性拒絶反応の抑制(抑制群)]に登録された42例中36例、第Ⅱ相試験(難治性拒絶反応の治療(治療群))に登録された41例中29例及び治験外提供患者1例の計66例が登録された。1998年7月の時点で本剤の投与を継続していた症例を完了例、試験期間途中で本剤の投与を中止した症例が未完了例とされた。抑制群36例中の試験完了例は22例、未完了例は14例であり、試験完了例22例のうち4年目完了例は6例、5年目完了例は16例であった。一方、治療群29例中の完了例は14例、未完了例は15例であり、完了例のうち3年目完了例は5例、4年目完了例は9例であった。なお、治験外提供から組み入れられた1例については、有害事象により試験登録1年経過した時点で中止となった。本剤の中止理由は、有害事象9例、拒絶反応3例、拒絶反応あるいは原疾患の再発2例、原疾患の再発1例及び薬剤に起因しない中止14例であった。本剤の投与量は1日1,000～4,000mg で、担当医師の判断により投与量が変更された。また、CsA とステロイドが併用された。

登録66例のうち、治験外提供の1例は別扱いの症例であり、解析対象外症例として安全性及び有効性の解析から除外された。有効性解析対象例は、抑制群34例、治療群20例(抑制群の除外2例:服薬不良1例、併用禁止薬1例、治療群の除外9例:併用禁止薬9例)であり、安全性解析対象群は、抑制群36例、治療群29例であった。

患者背景について、生体腎/死体腎、主要組織適合抗原不適合数中央値(範囲)、性別(男/女)及び平均年齢(範囲)は、それぞれ、抑制群(36例):21例/15例、2座(0～4)、26

例/10例及び39.1±10.6歳(17~57)、治療群(29例):23例/6例、2座(0~4)、20例/9例及び37.0±10.6歳(20~63)であった。

有効性解析対象54例の本剤平均投与量の推移について、抑制群では先行試験において、1,000、2,000、3,000及び4,000mgと4種類の投与量が規定されており、長期試験移行後は、投与開始量が3,000及び4,000mgの症例は投与開始後12カ月から24カ月にかけて徐々に減少する傾向にあり、一方、1,000mgでは増加する傾向があった(本剤の平均1日用量:投与開始時(34例)1926.5±1122.3mg、12カ月後(31例)1983.9±908.2mg、24カ月後(25例)2100.0±777.3mg、36カ月後(25例)1900.0±661.4mg、48カ月後(24例)1979.2±598.5mg、60カ月後(13例)1846.2±591.1mg)。その後、1,000、3,000及び4,000mgの3投与群は1,500~2,500mgの範囲で維持される傾向が認められた。2,000mgでは試験期間を通じて変動少なく、投与量はほぼ2,000mgで維持される傾向が認められた。治療群では試験期間を通じて投与量の変動は少なく、長期試験移行後はほぼ2,000mgで維持される傾向にあった(本剤の平均1日用量:投与開始時(20例)2175.0±765.6mg、12カ月後(19例)2157.9±882.8mg、24カ月後(17例)2147.1±805.5mg、36カ月後(12例)2041.7±782.1mg、48カ月後(9例)1777.8±712.0mg)。

有効性採用症例54例において、本剤投与期間中の死亡例は認められず、生存率は100%であった。最終評価時(最終年次評価時あるいは投与中止時)の移植腎生着率について、抑制群は、原疾患(FGS)の再発による移植腎機能廃絶が1例みられ、実測移植腎生着率は97.1%(33/34例)であった。治療群は慢性拒絶反応による移植腎機能廃絶が1例、慢性拒絶反応あるいは原疾患の再発による移植腎機能廃絶が2例みられ、実測移植腎生着率は85.0%(17/20例)であった。抑制群における腎移植後5年累積生着率は93.3%であり、治療群における本剤投与後4年累積生着率は72.6%であった。

有効性評価対象54例における最終評価時の血清クレアチニンの推移について、抑制群34例中32例(94.1%)の血清クレアチニン値は3.0mg/dL未満と良好な移植腎の予後を示した。治療群では、血清クレアチニン値3.0mg/dL未満の症例が65.0%(13/20例)であり、3.0mg/dL以上の症例あるいは移植腎機能廃絶のため透析を必要とする症例が認められた。

有効性評価対象54例の拒絶反応について、先行試験を含めた期間における拒絶反応発現率は、抑制群で29.4%(10/34例)であり15件中2件(2例)は慢性拒絶反応であった。治療群の拒絶反応発現率は40.0%(8/20例)であり、9件中6件(5例)は慢性拒絶反応であった。本試験移行後の拒絶反応発現率は、抑制群で8.8%(3/34例)5件、治療群で30.0%(6/20例)6件であった。初回拒絶反応累積発現率は、移植後1456日の時点で、抑制群で38.8%、治療群で43.6%であった。

本薬の長期投与66例(5年の症例16例を含む)の重篤な有害事象は38例に79件認められた(うち本剤との因果関係が否定できない事象30例57件:感染症が46件(80.7%)、消化器系障害8件(14.0%)及び筋・骨格系障害、赤血球障害あるいは白血球・網内系障害各1件)。

(2) 審査センターにおける審査内容

審査センターは、主として以下の検討を行った。

【国内と海外における腎移植の実態の相違について】

腎移植の拒絶反応抑制に対する本剤の用法・用量は、国内と海外で同一であるが、国内と海外における腎移植の実態（生体、あるいは死体腎移植、HLA 一致率、ドナー年齢等）の相違について審査センターは申請者に尋ねた。

日本移植学会の集計によれば、国内で 1999 年の 1 年間に報告された腎移植は 708 件であり、その内訳は生体腎移植 550 件 (77.7%)、死体腎移植 158 件 (22.3%) であり、死体腎のうち 8 件が脳死ドナーからの提供であった（腎移植臨床登録集計報告：移植 35:43, 2000）。一方、米国の United Network for Organ Sharing (UNOS) の集計によれば、米国内ドナーによる 1998 年 1 年間の腎移植症例は 9,503 例であり、その内訳は生体腎移植 4,162 例 (43.8%)、死体腎移植 5,341 例 (56.2%) で、死体腎移植のほとんどが脳死ドナーからの提供であった（UNOS : Annual Report : <http://www.unos.org/frame Default.asp?Category=Data>）。国内は、生体腎移植の割合が高く、米国では死体腎移植の割合が高い傾向にある。脳死下で摘出された腎臓は阻血による細胞障害を受けず、移植腎機能の回復も早く、その移植成績は心停止後のドナーによる死体腎移植よりも向上すると考えられている（Clin Transplant 8:303, 1994）。移植腎の長期生着に影響する因子としては、移植腎の種類（生体腎、死体腎）、レシピエント性別、ドナー年齢、HLA 抗原不適合数（A、B、DR）等が報告されている（Transplant. 62:441, 1996）。生存率、生着率による腎移植成績は、レシピエントの性別では男性より女性の方が良好で、ドナー年齢は低年齢、HLA 不一致抗原数が少ない方が良好とされている。国内第Ⅲ相試験 及び死体腎移植を対象とした米国の第Ⅲ相比較試験（Transplant. 60:225, 1995）における本剤投与群のレシピエント性別（男/女）、ドナー年齢（平均、範囲）、HLA 抗原（A+B+DR）不一致数（中央値）及び急性拒絶反応発現率は、それぞれ、国内第Ⅲ相試験：本剤 2,000mg/日群（68 例、生体腎 55 例、死体腎 13 例）、55 例/13 例、53.8±12.0（20~74）、2（0~5）及び 34.9%（63 例中）、本剤 3,000mg/日群（68 例、生体 52 例、死体 16 例）、40 例/28 例、54.0 歳±13.3（19~75）、2（0~5）及び 27.4%（62 例中）、米国第Ⅲ相試験：本剤 2,000mg/日群（167 例）、99 例/68 例、33.2 歳±16.3、3（0~6）及び 19.8%、本剤 3,000mg/日群（166 例）、95 例/71 例、35.6±16.7、3（0~5）及び 17.5%であった。これらの国内と海外の第Ⅲ相試験では、国内のドナー年齢が海外と比較して高い傾向にあった。また、国内第Ⅲ相試験において、生体腎及び死体腎別の急性拒絶反応発現率は、それぞれ本剤 2,000mg/日群：18/52 例及び 4/11 例、本剤 3,000mg/日群：11/48 例及び 6/14 例であった。この試験結果より、拒絶反応発現率は、生体腎の方が死体腎よりも低い傾向にあったが、死体腎の症例数が少ないために両者の拒絶反応発現率が異なるかどうかの判断は困難であった。国内と海外では長期腎移植成績（生存率・生着率）に影響すると考えられる移植腎

の種類割合は異なるが、海外における死体腎移植は大半が脳死ドナーによるものでありその経過は生体腎移植に近いと考えられること及び本剤による国内臨床試験成績から、本剤の国内での臨床推奨用量を海外と同一とすることは妥当であると考えられると申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

【腎移植後の拒絶反応抑制の用法・用量について】

腎移植後の拒絶反応抑制の本剤の用法・用量を1回1,000mg、1日2回と設定した根拠について、審査センターは申請者に尋ねた。

申請者の回答は以下のとおりである。

1) 国内前期第Ⅱ相試験について

一次腎移植患者の急性拒絶反応抑制に対する国内前期第Ⅱ相試験 (公表論文 移植 32:135, 1997) では、CsA 及びステロイドの併用下で、本剤の1日量1,000、2,000、3,000 及び 4,000mg をそれぞれ12週間投与した際の安全性及び急性拒絶反応の抑制効果を検討した。有効性解析対象38例中の拒絶反応発現率は、1,000mg 群:75.0% (9/12例)、2,000mg 群:44.4% (4/9例)、3,000mg 群:20.0% (2/10例)、4,000mg 群:0% (0/7例) であり、本剤の用量に依存して急性拒絶反応の抑制効果は高くなる傾向が認められた。本剤投与開始12週間後の時点で、感染症のためステロイド剤を除く免疫抑制剤の投与を中止した1,000mg 群1例のみが移植片の機能廃絶したが、他の37例は全例生着していた。

本剤との因果関係が否定できない有害事象は、1,000mg 群 (12例) 3例5件 (うち中止1例)、2,000mg 群 (10例) 1例2件 (うち中止1例)、3,000mg 群 (10例) 4例8件 (うち中止1例、中断・減量2例)、4,000mg 群 (10例) 5例9件 (うち中止1例、中断・減量2例) であった。感染症は、1,000mg (2例2件、うち高度1件、1例中止) 及び3,000mg 群 (2例4件、うち高度2件) に発症した。また、本剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常発現件数は、1,000mg 群3例18件、2,000mg 群2例8件、3,000mg 群5例50件、4,000mg 群8例41件であった。臨床検査値の異常変動の大半は白血球数減少等の骨髄機能の抑制によると考えられる異常であった。副作用及び臨床検査値異常のために本剤の投与を中止した症例はいずれも中止により速やかに回復した。本試験結果より、本剤は用量依存性に急性拒絶反応の抑制効果が高くなる傾向が認められたが、4,000mg 群は10例中8例に臨床検査値異常を来し安全性に問題があると考えられたため、免疫抑制効果の期待できる用量として1日3,000mg が臨床推奨用量であると考えられた。

2) 海外の第Ⅲ相無作為化試験 (用量検討試験)

海外では、死体腎移植の急性拒絶反応の予防における本剤の1日量2,000mg と3,000mg の二重盲検無作為化比較試験が行われた。CsA 及びステロイドが併用され、治療失敗例の総発現率あるいは移植後6カ月以内の腎生検にて確認された急性拒絶反応の発現率を主要評価項目とした。対照群はAzaで、その用量は、1日1~2mg/kgであった。米国及びヨーロッパで3つの試験が行われ、試験結果はそれぞれ、米国:一次移植を対象、治療失敗率及び拒絶反応発現率 本剤2,000mg 群 (167例) 31.1%及び19.8%、本剤3,000mg 群 (166

例) 31.3%及び17.5%、Aza 群 (166 例) 47.6%及び38.0%、公表論文 Transplant. 60:225, 1995)、ヨーロッパ/カナダ/オーストリア：1 次あるいは2 次移植を対象、治療失敗率及び拒絶反応発現率 本剤 2,000mg 群 (173 例) 38.2%及び19.7%、本剤 3,000 群 (164 例) 34.8% 例及び15.9%、Aza 群 (166 例) 50%及び35.5%、公表論文 Transplant. 61:1029, 1995)、ヨーロッパ：1 次あるいは2 次移植を対象、治療失敗率及び拒絶反応発現率 本剤 2,000mg 群 (165 例) 30.3%及び17.0%、本剤 3,000mg 群 (160 例) 38.8%及び13.8%、プラセボ群 (166 例) 56.0%及び46.4%、公表論文 Lancet 345:1321, 1995)。いずれの試験においても本剤は、対照群と比べて移植後6カ月の治療失敗率を減少させた。有害事象に関して、Aza 群より本剤群で多く認められた事象は、米国とヨーロッパ/カナダ/オーストリアの試験を合算したもの；本剤 2,000mg 群 (336 例)、本剤 3,000mg 群 (330 例) 及び Aza 群 (326 例) でそれぞれ、白血球減少：23.2%、34.5%及び24.8%、腎尿細管壊死：6.3%、10.0%及び5.8%、下痢：31.0%、36.1%及び20.9%、CMV 組織侵襲性疾患：8.3%、11.5%及び6.1%、呼吸器感染：22.0%、23.9%及び19.6%、また投与開始後3年経過時の有害事象による脱落率 (%) は、それぞれ、4.5%、6.3%及び3.1%であり、Aza 群に比べて白血球減少、下痢の発現頻度及び有害事象による脱落が本剤群で高い傾向にあり、特に本剤 3,000mg 群でその傾向が強かった。一方、ヨーロッパの試験の本剤 2,000mg 群 (165 例)、本剤 3,000mg 群 (160 例) 及びプラセボ群 (166 例) においてプラセボ群より多く認められた有害事象は、それぞれ、敗血症：21.8%、17.5%及び13.9%、感染：12.7%、15.6%及び13.3%、白血球減少：11.5%、16.3%及び4.2%、尿路感染：45.5%、44.4%及び37.3%、呼吸器感染：15.8%、13.1%及び9.0%、高血圧：17.6%、16.9%及び19.3%及び下痢：16.4%、18.8%及び13.9%であり、本剤群で白血球減少、感染の頻度が高い傾向にあった。これら海外の比較試験から本剤の3,000mg/日は、2,000mg/日と比較して安全性に関してより注意が必要な用量であると考えられ、海外での本剤の臨床推奨用量は2,000mg/日とされた。

(3) 国内第Ⅲ相試験における投与量設定根拠

国内の前期第Ⅱ相試験において本剤 3,000mg/日は安全性に特段の問題がなく、免疫抑制効果が期待できる用量と考えられたため、国内において腎移植の急性拒絶反応の抑制に対して本剤 3,000mg/日と Aza の第Ⅲ相比較試験 (MYCc102/J015291) を1994年9月より実施したが、薬剤割付けに不整合が認められたため1995年11月に試験を中止した。国内第Ⅲ相の再試験を検討するにあたって、海外臨床試験で既に本剤 2,000mg/日及び3,000mg/日は腎移植の Aza に対して急性拒絶反応抑制効果が高いことが示されており (Transplant. 60:225, 1995、Transplant. 61:1029, 1995)、国内においてプラセボ、あるいは Aza を対照として比較試験を再度実施する意義は少ないと判断された。このため、CsA 及びステロイド併用下で一次腎移植の急性拒絶反応抑制に対して本剤の1日用量2,000mg と3,000mg の24週間投与の無作為化比較試験 を行うこととした。薬剤投与開始24週時の有効性評価例の急性拒絶反応発現率 (委員会判定) は、2,000mg/日群：34.9% (22/63 例、軽度9例、中等度12例、高度1例) 及び3,000mg/日群：27.4% (17/62 例、軽度6例、

中等度 9 例、高度 1 例、重篤 1 例) であり、両群の拒絶反応発現率は統計学的に有意差は認められなかった ($p=0.476$)。薬剤投与開始 24 週後の生着例及び生存例は、2,000mg/日群：62/63 例及び 63/63 例、3,000mg/日：58/62 例及び 61/62 例であり、両群間で統計学的に有意差は認められなかった ($p=0.352$ 及び $p=0.994$)。有害事象、感染症の発現例数及び有害事象による中止症例は 2,000mg/日群 (67 例) 65 例 384 件 (うち重篤 19 例 24 件、白血球減少 16 例)、29 例及び、9 例、3,000mg/日群 (66 例) 63 例 416 件 (うち重篤 20 例 24 件、白血球減少 25 例)、29 例及び 14 例であった。2,000mg/日群と 3,000mg/日群で拒絶反応の抑制率は差がなかったが、有害事象による中止例及び白血球減少例は 3,000mg/日が多い傾向にあったため、国内における本剤の臨床推奨用量は 1 回 1,000mg、1 日 2 回と設定した。

以上の本剤の用法・用量の設定に関する申請者の回答を審査センターは了承した。

【本剤の安全性について】

1) 長期安全性について

本剤の腎移植 (拒絶反応の抑制) に関する国内長期投与試験 〇〇では、当初から長期投与を目的とした症例を対象とした試験デザインではなかった。急性拒絶反応の抑制及び難治性拒絶反応の治療の国内第Ⅱ相試験 (試験番号 MYCc101、公表論文：移植 32:147, 1997) に登録された症例のうち試験中に拒絶反応や有害事象で投与中止となった症例は長期投与試験に登録される前にあらかじめ除外されており、結果的に拒絶反応や有害事象が発症しにくい忍容性の高い症例を対象に長期投与試験が行われている可能性が懸念された。このため、長期投与試験に登録時のバイアスを考慮した上で、本剤の長期投与における有効性及び安全性を評価するように審査センターは申請者に求めた。

前期第Ⅱ相試験 [急性拒絶反応の抑制 〇〇] 42 例中 36 例 (本剤 1,000mg/日群 9 例、2,000mg/日群 9 例、3,000mg/日群 9 例、4,000mg/日群 9 例) 及び第Ⅱ相試験 (難治性拒絶反応の治療) 41 例中 29 例が長期投与試験へ登録された。急性拒絶反応の抑制に関する前期第Ⅱ相試験 (試験番号 MYCc24+100、公表論文：移植 32:135, 1997) において長期投与試験へ登録されなかった 6 例の内訳は、拒絶反応発現のため本剤の投与中止 1 例及び有害事象による投与中止 5 例 (肝機能異常 1 例、消化器症状 2 例、血糖上昇 1 例、感染症 1 例) であった。また、難治性拒絶反応の治療に関する第Ⅱ相試験において長期投与試験へ登録されなかった 12 例の内訳は、治療効果無効による本剤の投与中止 2 例、腎炎の悪化による投与中止 1 例、転院による本剤の投与中止 1 例、患者希望による投与中止 1 例及び有害事象による投与中止 (消化器症状 5 例、感染症 2 例) であった。

急性拒絶反応の抑制の前期第Ⅱ相試験 〇〇から長期投与試験

に登録された 36 例の腎移植後 1820 日時点での初回拒絶反応の累積発現率及び累積生着率は 33.8%及び 95.8%であり、一方長期投与試験に登録されなかった 6 例を含めた 42 例の成績はそれぞれ、41.3%及び 93.3%であった。本剤の 1 日投与量 (平均) の推移は、投与開始 12 カ月：1,983.9±908.2mg (31 例)、24 カ月：2,100.0±777.3mg (25 例) 及び 48

カ月：1,979.2±598.5mg(24例)で長期投与されるにつれ本剤の1日投与量はほぼ2,000mgで維持される傾向にあった。安全性に関して、急性拒絶反応の抑制の前期第Ⅱ相試験から長期投与試験に登録された36例の全有害事象の発現状況は、随伴症状：34例(うち本剤との因果関係が否定できないもの27例)、臨床検査値異常：36例(うち本剤との因果関係が否定できないもの27例)及び感染症：29例(うち本剤との因果関係が否定できないもの22例)であった。一方長期投与試験に登録されなかった6例を含めた42例の全有害事象の発現状況は、随伴症状：34例(うち本剤との因果関係が否定できないもの27例)、臨床検査値異常：42例(うち本剤との因果関係が否定できないもの27例)及び感染症：29例(うち本剤との因果関係が否定できないもの22例)であった。長期試験への登録例のみと未登録例を含めた症例の有害事象の内容及び重症度は特に異なることはなかった。

難治性拒絶反応の治療の第Ⅱ相試験から長期投与試験に登録された29例の本剤投与開始後から1456日時点での初回拒絶反応の累積発現率及び累積生着率は40.6%及び71.6%であり、一方長期投与試験に登録されなかった12例を含めた41例の成績は、それぞれ、42.2%及び65.7%であった。本剤の1日投与量(平均)の推移は、投与開始12カ月：2,157.9±882.8mg(19例)、24カ月2,147.1±805.5mg(17例)及び1777.8±712.0mg(9例)であり、試験期間を通じて投与量の変動は少なく、1日量はほぼ2,000mgで維持されていた。安全性に関して、難治性拒絶反応の治療の第Ⅱ相試験から長期投与試験に登録された29例の全有害事象の発現状況は、随伴症状：27例(うち本剤との因果関係が否定できないもの21例)、臨床検査値異常：29例(うち本剤との因果関係が否定できないもの27例)及び感染症：16例(うち本剤との因果関係が否定できないもの14例)であった。一方長期投与試験に登録されなかった12例を含めた41例の全有害事象の発現状況は、随伴症状：27例(うち本剤との因果関係が否定できないもの21例)、臨床検査値異常：41例(うち本剤との因果関係が否定できないもの27例)及び感染症：16例(うち本剤との因果関係が否定できないもの14例)であった。長期試験への登録例のみと未登録例を含めた症例の有害事象の内容及び重症度は特に異なることはなかった。

これらの結果より急性拒絶反応の抑制の前期第Ⅱ相試験相試験及び難治性拒絶反応の治療の第Ⅱ相試験から長期投与試験へ登録されなかった症例を含めて解析しても本剤の長期投与試験における有効性及び安全性は長期投与試験への登録例のみのもので大きく異なることはなかった。このため、今回の国内長期投与試験における有効性及び安全性は過大、あるいは過小評価された可能性はほとんどないと考えられると申請者は回答した。

腎移植後の急性拒絶反応の抑制に対して本剤の投与は長期にわたることが予想されるが、今回の長期投与試験での観察期間(最長で5年程度)では、白血球減少、感染症等の有害事象の発現に十分注意すれば、本剤の安全性は担保されていると審査センターは判断した。

2) 本剤と併用される免疫抑制剤について

国内臨床試験において本剤と併用禁止とされていたFK506、ミゾリピン、muromonab-

CD₃ (OKT3) 抗体、メトトレキサート (MTX)、Aza 等の免疫抑制剤との併用時の海外における有害事象の発症状況について申請者に尋ねた。

1994年9月～1999年5月までの定期安全報告 (PSUR) によれば、本剤の推定投与症例数 351,266 例中有害事象報告数は 1,950 例であった。これらの有害事象のうち、国内臨床試験で併用禁止とされていた薬剤が併用されていた症例は 1,950 例中 517 例 (26.5%) であった。さらに、重篤な有害事象を発症し、これらの併用禁止薬も被疑薬とされ、因果関係が否定できない症例は 93 例であった。93 例の移植臓器別の内訳は、腎臓 35 例、膵臓・腎臓 18 例、肝臓 13 例、肺 11 例、心臓 8 例、心臓・肺 2 例、膵臓 1 例であり、その他は 5 例 (リウマチ 2 例、クローン病 1 例、GVHD 1 例、不明 1 例) であった。併用薬は、FK506 66 例、Aza 14 例、OKT3 抗体 13 例、MTX 2 例であった (FK506 と OKT3 抗体、FK506 と Aza の併用各 1 例を含む)。PSUR にて区分されている主要副作用の器官別大分類による 93 例の有害事象の内容 (うち FK506 との併用例) は、多い順に抵抗機構障害 (過度の免疫抑制) 16 例 (12 例)、消化管障害 12 例 (8 例)、中枢・末梢神経系障害 8 例 (5 例)、赤血球障害 8 例 (4 例)、呼吸器障害 6 例 (4 例)、代謝・栄養障害 6 例 (5 例) であった。本剤と FK506 併用例においても抵抗機構障害、消化管障害が多く、特に発現した有害事象の内容が本剤の全般的な有害事象の報告内容と異なる傾向は認められなかった。FK506 と本剤に関しては、使用上の注意の相互作用 (併用注意) の項に “FK506、本剤の血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。本剤の AUC が 30% 増加したとの報告がある。” と記載され、注意喚起がなされている。また、Aza、ミゾリビンについても、使用上の注意に “アザチオプリン、ミゾリビン、骨髄機能抑制がおこるおそれがある。両剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている。” と記載されている。このため、本剤と併用される他の免疫抑制剤に関する注意喚起は現行の使用上の注意における注意喚起で十分と考えられると申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合 (臨床検査値の欠測などの試験計画からの逸脱等) があったが、審査センターとしてはその報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、一部の施設において試験計画からの逸脱している症例があったが GCP 不適合とはせず、審査センターとしては承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、以下の点より申請の用法・用量、効能・効果にて本剤を承認して差し支えないと判断した。

- ①腎移植後の急性拒絶反応の抑制に対する本剤の有効性は認められると判断されること、
- ②国内臨床試験成績より、白血球数の変動等有害事象の発現に十分注意すれば、本剤の安全性は担保されていると判断されること、

ただし、本剤は長期に投与されることが予想され、かつ他の免疫抑制剤と併用されるため、長期投与及び他の免疫抑制剤との併用時の安全性についてさらなる情報の集積が必要であると考えられる。

審査報告 (2)

平成 12 年 10 月 27 日

〔販売名〕	セルセプトカプセル 250
〔一般名〕	ミコフェノール酸モフェチル
〔申請年月日〕	平成 11 年 12 月 17 日
〔申請者〕	日本ロシュ株式会社

1. 審査内容

審査センターは審査報告 (1) をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 腎移植後の急性拒絶反応の抑制に対する本剤の有効性及び申請の用法・用量の妥当性について

国内の前期第Ⅱ相試験 (1 日量 1,000、2,000、3,000、4,000mg での用量検討試験)、第Ⅲ相比較試験 (1 日量 2,000 と 3,000mg の無作為化比較試験) 及び海外の第Ⅲ相比較試験 (1 日量 2,000、3,000mg と Aza の無作為化比較試験 2 本及び 1 日量 2,000、3,000mg とプラセボの無作為化比較試験 1 本) より、腎移植後の急性拒絶反応の抑制に対する本剤の有効性は認められ、また今回申請の用法・用量 (1 回 1,000mg、1 日 2 回) は妥当であると判断されるとの一致した見解が専門委員より出された。

2) 本剤の安全性について

国内及び海外の臨床試験成績より、本剤の主な有害事象は悪心等の消化器症状及び白血球減少であり、これらの有害事象の発現に対して休薬等の適切な処置を行えば、本剤の安全性は担保されているとの一致した見解が専門委員より出された。

腎移植後の急性拒絶反応の抑制に対して本剤は他の免疫抑制剤と併用され、さらに長期投与されることが予想されるため、本剤の長期投与及び他の免疫抑制剤との併用時の安全性についてさらなる情報を集積することが必要であるとの意見も専門委員より出された。審査センターは、他の免疫抑制剤との併用時及び長期投与での安全性の情報収集を踏まえた市販後調査の概要を申請者に提出させた。市販後調査により本剤の安全性についての情報が適切に収集できると審査センターは判断した。

2. 総合評価

審査センターは、提出された申請内容について、審査報告 (1) の「申請時の用法・用量」を変更することなく、本剤を承認して差し支えないと判断した。なお、本申請は、医薬品第一特別部会において審議されることが適当であると判断する。

平成 12 年 11 月 17 日
医薬安全局審査管理課

審査報告書 (2)

販売名 セルセプトカプセル 250
一般名 ミコフェノール酸モフェチル
申請者名 日本ロシュ株式会社
申請年月日 平成 11 年 12 月 17 日

【審査結果】

再審査期間を残期間（平成 21 年 9 月 21 日まで）とした上で承認して差し支えない。
なお、この修正による審査結果の変更はない。

販売名	申請会社	有効成分又は本質並びに薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備考
セルセプトカブセル250	日本ロシユ(株)	1カブセル中、ミコフェノール酸エフェルを250mg含有するカブセル剤 (他に分類されない代謝性医薬品：399)	平成21年 9月21日 まで	

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。