

衛研発第 3851 号

平成 14 年 11 月 28 日

厚生労働省医薬局長 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等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下記の通り報告する。

記

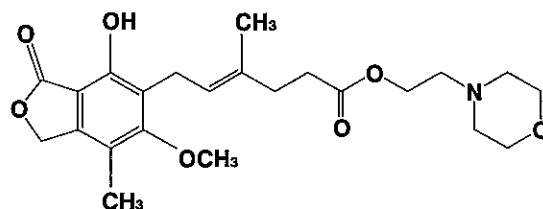
[販売名] セルセプトカプセル 250
 [一般名] ミコフェノール酸モフェチル
 [申請年月日] 平成 13 年 11 月 28 日
 [申請者] 日本ロシュ株式会社 (現 中外製薬株式会社)
 [薬効分類名] 399 (他に分類されない代謝性医薬品)
 [申請区分] 新効能医薬品 (4)

[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]

なし

[審査担当部]

審査第一部

審査結果

平成 14 年 11 月 28 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
[申請年月日] 平成 13 年 11 月 28 日
[申 請 者] 日本ロシュ株式会社 (現 中外製薬株式会社)

[審 査 結 果]

有効性について

新たな臨床試験は実施されておらず、国内及び海外における使用実績や公表論文等から、本薬の有効性が示された。

心移植については、移植実施件数が少なく臨床試験の実施は困難であるが、海外での二重盲検比較臨床試験において、主要評価項目の一つである「移植後 1 年以内に死亡または再移植した割合」についてシクロスポリン(CsA)及びステロイド併用下でアザチオプリン(AZA)と比較して非劣性が示されたこと、国内での使用経験(11 例全例で本薬使用)があること及び公表論文から、本効能について有効性が示唆された。

肝移植については、海外での第Ⅱ相臨床試験、第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果及び国内での使用経験(48 例で本薬使用)から、本薬の有効性が示された。AZA を対照とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において CsA 及びステロイド併用下、主要評価項目である「移植後 6 ヶ月における生検で確認し、治療した拒絶反応を少なくとも 1 回(あるいは死亡/再移植)経験した症例の割合」は、本薬(1,000mg を 1 日 2 回 4 日間静脈内投与した後 1 回 1,500mg を 1 日 2 回経口投与)が 38.1%(106/278 例)であり、AZA47.7%(137/287 例)と比べて有意に低かった。もう一つの主要評価項目である「移植後 12 ヶ月間に移植片喪失(死亡/再移植)を経験した症例の割合」では、本薬の非劣性が示された。申請後に提出された移植 36 ヶ月後の成績(本薬 104 例、AZA 90 例)でも、本薬の非劣性及び同等の安全性が示された。

肺移植については、移植実施件数が少なく臨床試験の実施が困難であるが、国内での使用経験(生体肺移植 12 件及び脳死体肺移植 8 件のうち、本薬使用 16 例)、海外での使用経験及び公表論文等から、肺移植における本薬の有効性が示唆された。

用法・用量については、心移植、肝移植では、国内での使用実態を考慮した範囲を設定し、類薬(AZA)での記載も参考に移植専門医が個々の症例に応じた用量調節を行う旨を明記して使用実態に即した表現とすることが適していると判断する。肺移植においては、用

量設定の裏付けとなるような二重盲検比較試験はないものの、海外では1,000～5,000 mg/日の範囲で、国内では1,000～2,000 mg/日の範囲で有効性が確認され、安全性にも大きな問題が認められておらず、心・肝と区別して用量を設定する積極的な理由も乏しいことから、心移植、肝移植、肺移植についてまとめた用法・用量に設定された。

安全性について

心移植の海外二重盲検比較試験において認められた非メラノーマ性皮膚悪性腫瘍（発現率4.2%）については、その発現に十分注意する必要があることから注意喚起を添付文書中に整備した。その他、腎移植で得られたデータと同様の安全性プロファイルであった。

なお、申請時の効能・効果のうち

については、国内で臨床試験を実施することは可能であるにもかかわらず有効性と安全性を示すデータが充分ではないことから取り下げることとされた。

医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目を下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

<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）

○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、

（下線部を追加）

<用法・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

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。

2.心移植、肝移植、肺移植、 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。

(下線部を追加)

審査報告(1)

平成14年9月6日作成

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13年11月28日
[申請者] 日本ロシュ株式会社
[申請時効能・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に投与できず、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
○
(下線部、今回追加)

[申請時用法・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
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。

2. 心移植及び肝移植の場合

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。

3. 肺移植及び 移植の場合

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。

(下線部、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センターにおける審査の概要

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

本剤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(AZA)やミゾリピン等と同様のいわゆる免疫抑制薬の中でも代謝拮抗剤に位置付けられる薬剤である。MPA は 1896 年に *Penicillium* 属の発酵生成物の一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 9 月 22 日に「腎移植後の難治性拒絶反応の治療」の効能で、2000 年 12 月 22 日に「腎移植後の拒絶反応の抑制」の追加効能で承認されている。

一方、1997 年に「臓器の移植に関する法律」が施行され、脳死下での種々の臓器移植が法律上可能になったことから、我が国の移植医療における環境整備の一環として、日本移植学会は、移植において使用される免疫抑制剤については、海外等の臨床成績から臨床上の有用性は確立されていると考え、関係企業からの移植効能追加のための承認申請を促し、これまで報告されている臨床成績を評価し、できるだけ早期に承認することを要望している。この状況を踏まえ、今般、本薬についても、心移植、肝移植及び肺移植における拒絶反応の抑制、並びに
の効能を追加するための輸入承認申請一部変更承認申請がなされた。本申請において、追加された効能に関する国内臨床試験は実施されていないが、心移植及び肝移植については海外承認申請資料に使用された海外臨床試験成績及び国内使用経験を、また肺移植及び
移植に関しては論文報告及び国内使用経験が示されている。

なお、海外においては、心移植での効能は 35 カ国で、肝移植での効能は 22 カ国で承認されているが、肺移植及び
移植での効能を取得している国はない (2001 年 7 月 31 日現在)。

ホ. 薬理作用に関する資料

本申請においては、新たに実施された試験結果は提出されておらず、本薬の免疫薬理作用、移植免疫抑制作用及び対象臓器に対する試験成績については既承認申請時の資料及びその他申請効能に係る公表論文等から説明された。

ホ-1. 心臓移植 (添付資料ホ-1-1、参考資料ホ-1-①)

ラット心臓同種移植において、本薬は移植日から 50 日間経口投与により急性拒絶反応を

抑制し、生着期間を用量依存的に延長した(10~40 mg/kg/日)。本薬(10 mg/kg/日, p.o.)とシクロスポリン A(0.75 mg/kg/日, i.p.)の 50 日間併用投与では、相加的もしくは相乗的に生着期間を延長させた(10 mg/kg/日)。

ホ-2. 肝臓移植 (参考資料ホ-1-②)

イヌ肝臓同種移植において、本薬(20 mg/kg/日)は移植日から 100 日間単独経口投与により、対照群より生存期間を有意に延長し、シクロスポリン A(5 mg/kg/日)との併用により更に 5~6 倍に延長し、下痢や嘔吐は認められなかった。

ホ-3. 肺移植

審査センターでは、肺移植に対する薬理学的な有効性について申請者に説明を求めたところ、以下の論文を引用して説明がなされた。

・Yonan N.A. *et al.*, *Transplant. Proc.* 1998, 30: 2207-2209.

ラット気管の同種移植での閉塞性気道疾患の発症に対する免疫抑制剤の役割についてラットにおける同種気管移植での閉塞性気道疾患(Obliterative Airway Disease; OAD)において、移植日より 14 日間又は 28 日間、シクロスポリン A(5 mg/kg/日, s.c.)、タクロリムス(0.15 mg/kg/日, s.c.)単独投与及び本薬(40 mg/kg/日, p.o.)と併用投与することにより OAD が抑制された。肺移植での拒絶反応は免疫機構による閉塞性細気管支炎の発症が関与しているとされていることから、タクロリムス、シクロスポリン A 又は本薬との併用投与はこれらの疾病を抑制する可能性が示唆された。

・Adams B.F. *et al.*, *Transplantation* 2000, 69: 2260-2266.

同種気管異所移植ラットにおいて、本薬(40 mg/kg/日, p.o.)は移植当日から 28 日間の連続投与で著明に閉塞を減少させた。移植直後からの投与が最も効果的であり、移植 1 週間後からの投与ではその効果は消失した。一方、発現した OAD に対する本薬(40 mg/kg/日)単独投与での治療効果は無効であったが、抑制機序が本薬と異なるタクロリムス、シクロスポリン A 等、またステロイド等との併用投与では OAD を抑制する可能性が示唆された。

ホ-4. 移植 (参考資料ホ-1-③)

GVHD に対する発症抑制効果が検討され、イヌ 同種移植において、移植直後より 4 週間、本薬(20 mg/kg/日)及びシクロスポリン A(20 mg/kg/日)の併用投与では、薬物に起因すると考えられる毒性が発現したが、本薬導入時 3 日間の投与量を 12 mg/kg/日に下げたところ、拒絶反応の抑制効果が認められた。また、イヌ GVHD モデルにおいて、本薬(10 mg/kg, bid, s.c., 0~27 日)あるいはシクロスポリン A(0~9 日は 10 mg/kg, bid, i.v., 10~27 日は 15 mg/kg, bid, p.o.)の単独投与では拒絶反応発現を抑制しなかったが、本薬(0~2 日は 6 mg/kg, bid, s.c., 3~27 日は 10 mg/kg, bid, s.c.)及びシクロスポリン A(0~9 日は 10 mg/kg, bid, i.v., 10~27 日は 15 mg/kg, bid, p.o.)の併用投与により、9 例中 5 例に投与中止後も動

物の生存が確認され、本薬のシクロスポリン A との併用投与は、相加的または相乗的免疫抑制作用を持つとされた。以上より、本薬の単独投与では拒絶反応の抑制は困難であったが、他剤との併用により有用であるとされた。

審査センターでは、既承認申請時に提出された毒性に関する資料よりみて、本薬が造血系、リンパ系に対する毒性を有し、安全域が狭いことから、本薬を 移植患者に投与することが妥当であるか説明を求めた。

申請者は、以下の様に回答した。

無毒性量と血中濃度から、移植での推奨臨床用量 2000mg/日 (40mg/kg/日 ; 50kg 体重換算) は、サルでの 6 ヶ月間経口投与における無毒性量 20mg/kg/日と、その毒性発現用量 70mg/kg/日の間の用量であり、重篤な副作用の発現は少ない。

また、移植では腎・心移植に比し投与量が 1000~2000 mg/日と少なく、投与期間は慢性 GVHD でも中央値は 10 ヶ月程度で最長 18 ヶ月までと、腎・心移植に比べて短い投与期間であり、腎・心移植時に発現する白血球減少や貧血等の発現頻度が、移植時には少なくなる可能性がある。

以上から、申請者は、移植での臨床用量 2000 mg/日は、重篤な副作用の発現は少ないものと考察した。

しかし、急性 GVHD の治療終了後も、慢性 GVHD の発現時には再度、免疫抑制剤による治療が行われること、また、造血系、リンパ系の副作用を発現することが良く知られていることから、移植においてはより注意を払う必要があることも回答で示されている。腎移植時に血液障害が発現した場合には、減薬・休薬により機能の回復が図られ、リンパ系の抑制は本薬の薬理作用である免疫抑制作用の主体であることから、拒絶反応の抑制に注視しつつ、白血球数を指標として他剤の投与量も勘案し、本薬の投与量が調節されている。現在報告されている国内・国外の報告からは移植における血液障害の発現は少ないが、は本薬の作用点であることから血液障害の発現に注意を払う必要があり、臨床成績の蓄積を行うべきであること、本薬の使用上の注意において白血球減少、骨髄抑制の注意を喚起している。従って、市販後調査によりデータを蓄積し、本薬の医療情報として適切に提供する旨の説明がなされた。

審査センターは、は本薬の作用点であり、本薬は白血球減少や骨髄抑制等の副作用を発現する可能性があるにも係わらず安全域が比較的狭いことから、移植を含む移植においては使用実績が乏しく、現状では添付文書による対応や市販後調査による対応で十分安全性を確保することは困難と考える。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬の基本的な体内動態については、初回承認申請の際に検討されている。本薬ミコフ

エノール酸モフェチルは、投与後速やかに加水分解され、MPA として生体内に存在し、MPA のグルクロン酸抱合体として、主に尿中に排泄される。今回は、心移植、肝移植、肺移植、移植の外国人患者における薬物動態の結果が提出されている。

外国人心移植患者における薬物動態 (MYCS1864 試験：添付資料ト-1-1)

AZA を対照薬とした海外二重盲検比較試験 (MYCS1864 試験) において、外国人心移植患者に、本薬が 1 回 1500mg、1 日 2 回反復経口投与され、MPA の C_{max} 及び AUC_{0-12} が測定されている。これらのパラメータはそれぞれ、1 日目 (初回投与) で 11.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 36.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、5 日目で 13.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び「データなし (測定せず)」、退院時 (7~18 日) で 11.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 43.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、移植後 6 カ月以降では 19.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 53.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。1 日目 (初回投与) 及び 5 日目での値はほぼ同様であったが、6 カ月の観察期間にわたり増加する傾向を示した。

外国人肝移植患者における薬物動態

(1) MYCS2646 試験：添付資料ト-2-2

AZA を対照薬とした海外二重盲検比較試験 (MYCS2646 試験) において、外国人肝移植患者に対し、移植術後 24 時間以内に本薬静脈内投与 (1 回 1000mg の 2 時間点滴、1 日 2 回) が開始され、4 日間継続された。経口摂食が可能となった後に、本薬は経口投与 (1 回 1500mg、1 日 2 回) に切り替えられた。

本薬の静脈内投与最終日 (1 回 1000mg、1 日 2 回) の AUC_{0-12} は 34.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、経口投与に切り替えた後の初回投与日 (1 回 1500mg、1 日 2 回) における MPA の AUC_{0-12} は 31.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ とほぼ同様であった。投与開始 6 カ月後における C_{max} 及び AUC_{0-12} は、それぞれ 29.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 60.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、経口投与の初回投与日に比べて高値であった。

(2) MYCS2378 試験：添付資料ト-2-1

海外非盲検非対照試験 (MYCS2378 試験) において、外国人肝移植患者に対し、本薬静脈内投与 (1 回 2000mg の 80 分点滴を 1 日 2 回、1 回 2000mg の 3 時間点滴を 1 日 2 回、又は 1 回 1000mg の 6 時間点滴を 1 日 4 回) が開始され、7 日間継続された。経口摂食が可能となった後に、本薬は経口投与 (1 回 2000mg、1 日 2 回) に切り替えられた。

静脈内投与最終日 (7 日目) と経口投与初回投与日 (8 日目) の AUC_{0-12} を比較すると、静脈内投与最終日に比べて経口投与初回投与日の AUC_{0-12} は一時的に 22~35% 低値を示したが、9 カ月目以降には経口投与 14 日目に比べて 2.9 倍の増加を示した。

外国人肺移植患者における薬物動態 (Therapeutic Drug Monitoring 23(4): 466, 2001. : 参考資料ヘ-2-①)

外国人肺移植患者 18 例（平均年齢 42 歳）に対し、本薬が 2000～3000mg/日投与され、移植 7 日後、1 カ月後、6 カ月後の時点で、本薬投与前、本薬投与 20、45、75 及び 120 分後の血漿中 MPA の C_{max} と AUC_{0-12} がそれぞれ測定されている。

投与期間に応じて、 C_{max} 、 AUC_{0-12} とも増加する傾向を示したが、腎移植患者での本薬の体内動態から予測した AUC データと高い相関関係が認められた。

外国人 移植患者における薬物動態 (*Clin Biochem* 33(3): 203, 2000. : 参考資料ト-4-(4))

外国人皮膚・肝臓 GVHD7 例、消化管 GVHD7 例の計 14 例に対し、本薬が 1000～3000mg/日投与され、主に MPA が投与前及び投与後 75 分後にそれぞれ測定されている。

皮膚・肝臓 GVHD の患者で、MPA 血漿中濃度が投与前及び投与 75 分後にそれぞれ 0.97mg/dL 及び 2.40mg/dL であったのに対し、消化管 GVHD の患者では投与前及び投与 75 分後にそれぞれ 0.15mg/dL 及び 1.25mg/dL と低値であった。MPA のグルクロン酸抱合体(MPAG)の血漿中濃度には両者で差は認められなかった。

以上の結果より、申請者は、各試験の条件は異なるものの、外国人においては、心移植、肝移植、肺移植、移植患者での MPA パラメータの挙動は類似しており、腎移植患者と比べても違いはないと結論した。なお、MPA の AUC_{0-12} が投与初期に低値を示す原因については、詳細な機序は不明であるとしながらも、本薬の吸収の低下ではなく、術後早期の腎機能の低下等に関連して MPA グルクロン酸抱合体が体内に蓄積されたために MPA のタンパク結合との置換が起こり、MPA の AUC_{0-12} が低値を示した可能性が考えられると考察している。

審査センターは、本薬の吸収、分布、代謝、排泄に関して特に問題があるとは考えていない。本申請では限られた国内臨床データしか提出されておらず、日本人心・肝・肺・

移植患者における薬物動態の結果はないが、腎移植においては、外国人患者に比べて日本人患者で本薬の AUC が 30～40%高い点が指摘されていること（新医薬品第一調査会、平成 10 年 9 月 14 日等）をふまえ、日本人患者での薬物動態及び有効性・安全性との関係について検討することが重要であると考え。現時点において本薬の用量調節は、移植の経過、各種検査結果、基礎免疫抑制剤の投与量を考慮に入れ、本薬による白血球減少、貧血等の骨髄抑制と下痢、嘔吐等の消化管障害の発現に留意しながら行われているが、本薬の拒絶反応抑制効果は MPA の全身循環系への曝露量に基づくものと推測されていることから、より適切で簡便な用量調節の方法を確立すべく、治療薬物モニタリング (TDM) の有用性についても、あわせて検討していくことが重要であると考え。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

〈提出された臨床試験成績の概略〉

ト-1. 心移植

心移植は世界全体では年間 3000 例以上実施されており、腎移植、肝移植に次いで多い臓器移植である。海外での心移植患者の免疫抑制療法は、ステロイド、シクロスポリンあるいはタクロリムス、MMF あるいは AZA、を用いた 3 剤併用療法を基本としている。

(1) 海外臨床試験成績

海外の心移植患者に MMF の臨床試験として 1 つの二重盲検比較試験と 5 つの非対照オープン試験が実施され、その成績が提出された。

1) 第Ⅲ相二重盲検比較試験 (添付資料ト-1-1) (試験番号 MYCS1864)

心移植患者を対象に、シクロスポリン及びステロイドの併用下で標準療法である AZA (1.5-3.0 mg/kg/日) を対照薬として本薬 (1500 mg 1 日 2 回、投与期間 3 年間) の有効性と安全性を検討するための二重盲検比較試験が実施された。本試験の投与期間は 3 年であるが、最終登録症例が 1 年を経過した全症例データが申請資料として集計・解析された。主要評価項目は(1)「移植後 1 年以内に死亡または再移植した割合」、(2)「移植後 6 ヶ月以内に発生した生検で確認された、心行動態への影響を伴う拒絶反応、あるいは再移植または死亡した患者の割合」の 2 つとされ、(1)については非劣性 (Δ は 10%) を、(2)については優越性を示すこととされた。

心移植患者 650 例 (MMF 群 327 例、AZA 群 323 例) が試験に登録され、このうち 578 例 (MMF 群 289 例、AZA 群 289 例) が少なくとも 1 回以上被験薬の投与を受けた。

主要評価項目の一つである(1)「移植後 1 年以内の死亡または再移植の割合」は、MMF 群 6.2% (18/289 例)、AZA 群 11.4% (33/289 例) であり、AZA 群発現率と MMF 群発現率の差の 97.5%片側信頼区間の下限値は 0.913%と MMF 群は AZA 群に比べて死亡または再移植率が有意に低く、非劣性が示された。もう一つの主要評価項目である(2)「心移植後最初の 6 ヶ月間の生検で確認された、心行動態への影響を伴う拒絶反応の発現率、あるいは再移植、または死亡した患者の割合」は、MMF 群 31.8% (92/289 例)、AZA 群 34.6% (100/289 例) であり、優越性は示せなかった。しかしながら、急性拒絶反応に関する成績として副次的評価項目として設定された「生検で確認された、より重度な心行動態への影響を伴う拒絶反応の発現率」(MMF 群 11.4% (33/289 例)、AZA 群 17.3% (50/289 例))、あるいは「生検で確認された拒絶反応または推定された拒絶反応 (免疫抑制剤によるパルス治療を実施)」(MMF 群 65.7% (190/289 例)、AZA 群 73.7% (213/289 例)) においては、MMF は AZA に比べ統計学的に有意に優れていた。

この MMF 群での生存率の改善は、感染症や拒絶反応に関連する死亡率が低下したことによるものと考えられた。さらに移植 3 年時の死亡または再移植の割合は、MMF 群 11.8% (34/289 例)、AZA 群 18.3% (53/289 例) であった。

移植 3 年時の成績が本申請後に提出された。有効性について、「移植後 3 年以内の死亡または再移植の割合」は、MMF 群 11.8% (34/289 例)、AZA 群 18.3% (53/289 例) であり、AZA 群発現率と MMF 群発現率の差の 97.5% 片側信頼区間の下限值は 1.120% と MMF 群は AZA 群に比べて死亡または再移植率が有意に低いことは維持されていた。心血管病変と慢性拒絶反応に関連する評価項目については、統計学的に有意な差は認められなかった。有害事象については、有害事象による脱落は MMF 群 19.7% (57/289 例)、AZA 群 20.1% (58/289 例)、因果関係が否定でない有害事象は MMF 群 84.8% (245/289 例)、AZA 群 83.7% (242/289 例)、重篤な有害事象は MMF 群 73.4% (212/289 例)、AZA 群 72.0% (208/289 例)、悪性腫瘍は MMF 群 12.5% (36/289 例)、AZA 群 15.6% (45/289 例)、日和見感染は MMF 群 57.4% (166/289 例)、AZA 群 47.4% (137/289 例) であり、新たなあるいは予期しない有害事象は認めなかったとされた。

以上の成績より、MMF はシクロスポリン及びステロイドとの併用療法において、標準療法と考えられる AZA を上回る有効性及び同様の安全性を示し、心移植後患者の拒絶反応の抑制ならびに長期生存・生着において有用な薬剤であることを示したとされた。

2) その他の臨床試験試験 (参考資料ト-1-①~⑧)

その他に参考資料として、以下の 7 試験の成績が提出された。

- (参考資料ト-1-①) Research Report 1994, No. CL 6783, Final Report - Protocol ICM 1754.
- (参考資料ト-1-②) Research Report 1998, No. CL 6818, Final Report - Protocol ICM 1812.
- (参考資料ト-1-③) Research Report 1997, No. P-180180, Final Report - Protocol IID / MYCc2108.
- (参考資料ト-1-④) Interim Study Report of Cardiac Patients (Patients form Protocol ICM 1754) From Protocol ICM 1803.
- (参考資料ト-1-⑤) Interim Study Report of Cardiac Patients (Patients form Protocol ICM 1812) From Protocol ICM 1803.
- (参考資料ト-1-⑥) Interim Study Report of Cardiac Patients (Patients form Protocol ICM 2108) From Protocol ICM 1803.
- (参考資料ト-1-⑦) Research Report 1997, No. P-180182, Final Report - Protocol MYCS2400.

(2) 国内成績

1) 脳死心移植患者における本薬の使用経験 (参考資料ト-1-⑨)

脳死移植法施行 (1997 年 10 月) 後、2001 年 7 月 31 日までに国内で心移植が実施された 11 例のうち、最近 (2001 年 7 月 26 日) に心移植が実施された症例を除いた 10 例について、公表論文、学会報告、報道及び医師からの聞き取り調査等による成績がまとめられ

た。MMF は、11 例全例に投与されていることを確認したとされた。国内脳死心移植患者 10 例については 2001 年 7 月 31 日現在で全例が生存・生着中であり、このうち治療を要した拒絶反応は 2 例であった。本薬の投与量は 250～3000 mg/日の範囲で使用されており、投与量は白血球数の推移等に注意しながら調節されていた。

有害事象については、いずれもこれまで国内外の腎移植や心移植で報告されている既知の事象であり、ほとんどの有害事象が無処置、MMF の減量または休薬、あるいは対症療法により改善が認められた。担当医が本薬に関連すると判断した事象として、下痢や白血球減少などを認めたが、これは先に実施されている国内腎移植患者での臨床試験結果と同様であった。また、発熱を伴う感染症が 1 例認められたが、抗生物質投与により症状は改善した。

また、渡航心移植患者における本薬の使用経験について、公表論文、学会報告による一例が示された。

ト-2. 肝移植

(1) 海外臨床試験成績

海外で肝移植患者を対象に実施した臨床試験のうち、本薬の用法・用量設定の基となった第Ⅱ相臨床試験（試験 MYCS2378）と肝移植後の拒絶反応の抑制効果を既存の治療法と比較検討した二重盲検比較試験（第Ⅲ相臨床試験、試験 MYCS2646）が評価資料として提出された。

1) 第Ⅱ相臨床試験（添付資料ト-2-1）（試験 MYCS2378）

肝移植患者 45 例を対象に本薬静脈内投与時及び経口投与時の薬物動態、安全性及び有効性を評価することを目的として非対照無作為化試験が実施された（本試験における薬物動態の結果はへ項を参照）。用法・用量は、(Ⅰ) MMF2000mg を 1 日 2 回、1 回 80 分投与 (Ⅱ) MMF2000mg を 1 日 2 回、1 回 3 時間投与 (Ⅲ) MMF1000mg を 1 日 4 回、1 回 6 時間投与、のⅠ～Ⅲ群の投与方法で MMF 4000 mg/日を 7 日間静脈内投与し、その後、同用量を経口投与に切り替え、3 年間投与を継続とされた。登録症例 45 例 (Ⅰ群 12 例、Ⅱ群 18 例、Ⅲ群 15 例) 中 42 例が経口投与へ切り替えられ、試験終了時まで MMF の投与を継続した症例及び 3 年間の投与を終了した症例は、24 例 (53%) であった。

その結果、移植後 3 年間に於いて、死亡及び再移植に至った症例は、それぞれⅠ群 2 例、Ⅱ群 3 例、Ⅲ群 2 例の合計 7 例 (15.6%) 及びⅠ群 1 例、Ⅱ群 1 例、Ⅲ群なしの合計 2 例 (4.4%) であった。生検で確認された拒絶反応を発現した症例はⅠ群 4 例、Ⅱ群 12 例、Ⅲ群 4 例の合計 20 例 (44.4%) であった。

一方、静脈内投与期間を含む全試験期間における安全性の成績について、死亡した 7 例 (Ⅰ群 2 例、Ⅱ群 3 例、Ⅲ群 2 例) の死亡原因は、癌、心血管障害、感染症/敗血症及び拒絶反応等であった。

その他の重篤な有害事象は、合併症または臨床検査値異常による試験からの脱落 (14 例、

31.1%) が最も多く、次いで重度の肝炎 (10 例、22.2%) であった。悪性腫瘍の発現率は 11.1% (5 例) であった。日和見感染の発現率は 55.6% (25 例) であり、カンジダによる皮膚粘膜感染 (26.7%) が最も高い発現頻度であった。50%以上の発現率で認められた有害事象は、腹痛 (68.9%)、発熱 (62.2%)、疼痛 (57.8%)、下痢 (53.3%) 及び背部痛 (51.1%) であった。MMF の静脈内投与期間において、3 種類の投与方法における有害事象の発現状況は同様であり、経口投与期間における安全性の成績とも同様であったとされた。

以上の結果は、MMF が肝移植患者において有用な薬剤であることを示唆するとされた。

2) 第Ⅲ相二重盲検比較試験 (添付資料ト-2-2) (試験 MYCS2646)

肝移植患者を対象に本薬の有効性及び安全性の評価を行うため、シクロスポリン及びステロイド併用療法下で、AZA を対照薬として二重盲検比較試験が実施された。用法・用量は、本薬群は MMF1000mg を 1 日 2 回静脈内投与し 4 日間投与後 1 回 1500mg を 1 日 2 回経口投与された。また、AZA 群は AZA 1~2mg/kg/日 静脈内投与とし経口投与可能となった時点で同量を経口投与へ切り替えるとされた。本試験の投与期間は 36 ヶ月であるが、最終登録症例が 12 ヶ月を経過するまでは盲検状態が維持された。申請資料としては、盲検状態を維持していた移植後 12 ヶ月目までのデータが集計・解析された。主要評価項目は(1) 「移植後 6 ヶ月間に肝生検で確認し、治療した拒絶反応の発現を少なくとも 1 回あるいは死亡/再移植を経験した症例数」、(2) 「移植後 12 ヶ月間に移植片喪失 (死亡/再移植) を経験した症例数」の 2 つとされ、(1) については優越性を、(2) については非劣性 (Δ は 10%) を示すこととされた。

この試験には合計 565 例が登録され、MMF 群 (278 例) 及び AZA 群 (287 例) に無作為に割り付けられた。

主要評価項目の一つである「移植後 6 ヶ月間における生検で確認し、治療した拒絶反応を少なくとも 1 回 (あるいは死亡/再移植) 経験した症例の割合」は、AZA 群は 47.7% (137/287 例) であったのに対し、MMF 群は 38.1% (106/278 例) であり、AZA 群に比べ MMF 群の方が有意に低かった ($p=0.0196$)。もう一つの主要評価項目である「移植後 12 ヶ月間に移植片喪失 (死亡/再移植) を経験した症例の割合」は、MMF 群で 14.0% (39/278 例)、AZA 群で 14.6% (42/287 例) であり、AZA 群発現率と MMF 群発現率の差の 97.5% 片側信頼区間の下限値は -5.09% と AZA に対する MMF の非劣性が示された。

移植 36 ヶ月後の成績が申請後に追加提出された。36 ヶ月間以上投与された症例は MMF 群 104 例、AZA 群 90 例であった。有効性について、「生検で確認し治療した拒絶反応を少なくとも 1 回 (あるいは死亡/再移植) 経験した症例の割合」は、それぞれ MMF 群 48.9% (136/278 例) 及び AZA 群 54.7% (157/287 例) であった。また、「移植片喪失 (死亡または再移植) を経験した症例の割合」は、MMF 群 21.6% (60/278 例)、AZA 群 19.9% (57/287 例) であり、AZA 群発現率と MMF 群発現率の差の 97.5% 片側信頼区間の下限値は -8.479% と AZA に対する MMF の非劣性が示された。安全性については、死亡に至った症例の割合は、両群で同様 (MMF 群 18.7% (52/277 例)、AZA 群 18.5% (53/287 例)) であり、最も頻度の高

い死因は両群とも感染症/敗血症 (MMF群 7.9% (22/277例)、AZA群 8.4% (24/287例)) であった。悪性腫瘍の発現率においても、両群で同様な値 (MMF群 10.5% (29/277例)、AZA群 10.1% (29/287例)) であった。さらに、試験からの脱落の原因となった有害事象、合併症または臨床検査値異常を 1件以上発現した症例の割合は、MMF群及びAZA群でそれぞれ41.2% (114/277例) 及び40.4% (116/287例) であり、最も発現率の高い有害事象は白血球減少 (MMF群 11.6%、AZA群 9.8%) であった。

以上の結果より、MMF は肝移植に対し、移植 36 ヶ月後においても AZA を上回る有効性であり、安全性では同等であり、肝移植における長期成績に対しても有用な免疫抑制剤で、国内肝移植の成績向上に寄与する薬剤であるとされた。

3) その他の臨床試験 (参考資料ト-2-③~⑧)

その他に参考資料として、以下の 5 試験の成績が提出された。

(参考資料ト-2-③) Research Report 1994, No. CL 6818, Final Report - Protocol ICM 1812.

(参考資料ト-2-④) Research Report 1998, No. P-180220, Final Clinical Study Report - Protocol ICM 1812 / ICM1803.

(参考資料ト-2-⑤) Research Report 1997, No. P-180197, Final Clinical Study Report - Protocol IID / MYCc2104 · USA.

(参考資料ト-2-⑥) Research Report 1998, No. P-180221, Final Clinical Study Report - Protocol IID2104 / ICM1803.

(参考資料ト-2-⑦) Research Report 1999, No. 139793, Final Clinical Study Report - Protocol MYCs2400.

(参考資料ト-2-⑧) Research Report 1999, No. P-180213, Final Report - Protocol MYC 063.

(2) 国内成績

1) 国内での使用状況 (参考資料ト-2-⑨)

公表論文、学会報告、使用成績調査及び担当医師からの聞き取り調査により、国内における肝移植免疫抑制療法の一剤として本薬が使用されている実態が報告された。調査では、肝移植患者 48 例に MMF の投与が確認され、うち 39 例における MMF の投与状況が示された (で 16 例の肝移植患者に MMF が投与されていたが、使用成績調査から MMF の投与状況が確認できた症例が 7 例であったことによる)。その結果、拒絶反応の治療、移植術後の導入療法、移植後安定期の維持免疫抑制療法、拒絶反応発現後の免疫抑制療法、AZA の副作用による切り替え療法、カルシニューリン阻害剤の腎毒性による投与など、MMF はさまざまな状況下で投与が行われており、MMF による治療を受けた患者は 10 歳未満から 60 歳代であり、原疾患は劇症肝炎、胆道閉鎖症、原発性胆汁性肝硬変、原発性

硬化性肝硬変、ウイルス性肝硬変（C型あるいはB型）などであった。

2) 施設ごとの使用状況に関する報告

では、肝移植患者 11 例に対し、ステロイドによる十分な効果が得られなかった拒絶反応に対する治療を目的として本薬が投与され、11 例中 8 例で治療効果を認めた。MMF の初回投与量は、成人患者で 1000~1500 mg/日、小児患者で 500~600 mg/m²/日を基準とされていた。投与期間は 6~460 日間であり、併用薬剤はタクロリムスまたはシクロスポリン及びステロイドであった。

では、肝移植患者 14 名を対象に MMF の投与が行われ、投与目的は、拒絶反応の治療、及びタクロリムスの副作用によりタクロリムスの減量・休薬が必要となった場合の免疫抑制強化であり、状態が悪化した患者に対する緊急避難的救済療法であった。MMF は術後 3 日目~205 日目にかけて投与が開始され、患者ごとの最大投与量は 140 (小児患者)~2000 mg/日、投与期間は 2 日間~112 日間以上であった。併用薬剤はタクロリムス及びステロイドであった。担当医師は MMF の治療効果判定は非常に難しいが、MMF による治療効果はあると判断された。

では、肝移植患者 16 例に対し MMF が投与されており、そのうち使用成績調査により 7 例の MMF 投与状況が確認された。MMF の投与目的は、拒絶反応が疑われた場合の免疫抑制の補強、及び拒絶反応に対するステロイドパルス療法後の維持免疫抑制療法であった。MMF の投与量は 500~2000 mg/日であり、投与期間は 17 日間~349 日間以上であった。併用薬剤はタクロリムスまたはシクロスポリン及びステロイドであった。

3) 安全性について

MMF の安全性については、
では、MMF 投与 11 例において、これまでに MMF との因果関係が否定できない有害事象及び感染症の発現を認めておらず、免疫抑制剤としては安全に使用しうる薬剤であると評価され、
においても、これまでに 1 例に下痢を認めたのみであり、AZA に比べ安全に使用しうる薬剤であると評価されている。一方、
では、MMF との因果関係が否定できない有害事象として消化管障害が認められていた。消化管障害としては、下痢に比べ腸管蠕動不全が比較的多く、特に小児患者で腹部膨満感が多く認められているとのことであった。また、公表論文や学会報告では、敗血症、CMV 感染及びカリニ肺炎と感染症の発現が報告されている。

ト-3. 肺移植

肺移植患者における本薬の有用性の検討についての報告が参考資料として提出された。

(1) 海外臨床試験成績

1) 既存の治療法 (AZA) との比較試験 (導入療法)

AZA と比較した成績として、以下の 4 報告が参考資料として提出された。

(参考資料ト-3-①) Zuckermann A. *et al.*, *J. Heart Lung Transplant.* 1999, 18: 432-440.

肺移植患者 21 例を対象に、肺移植後早期におけるシクロスポリン、プレドニゾロン及び抗胸腺細胞グロブリンによる導入療法と併用のもと、MMF の有効性及び安全性が検討された。MMF は移植翌日より投与を開始し、1 回 1000mg を 1 日 2 回 (2000mg/日) 経口投与された。AZA を投与した 17 例の患者によるヒストリカルな対照群 (17 例) と比較した結果、移植後 6 ヶ月間における急性拒絶反応の平均発現件数は、MMF 群で 0.29 件、AZA 群で 1.53 件であり、MMF 群で有意に低かった (Log-Rank 検定、 $p < 0.01$)。移植後 6 ヶ月目における患者の生存率は AZA 群 65%、MMF 群 76%であった。感染症の平均発現件数は AZA 群 2.29 件、MMF 群 1.57 件であった。主な有害事象は血液障害及び消化管障害であった。

(参考資料ト-3-②) Ross D.J. *et al.*, *J. Heart Lung Transplant.* 1998, 17: 768-774.
肺移植患者 22 例 (MMF 群 11 例、AZA 群 11 例) を対象に、抗胸腺細胞グロブリン、シクロスポリン及びプレドニゾロンの併用下における MMF (2000mg/日) の有効性が、同併用下における AZA を対照とした 2 施設非無作為化同時コホート試験により検討された。生検で確認されたグレード 2A 以上の急性細胞拒絶反応の発現件数は AZA 群 0.72 件、MMF 群 0.26 件であった。初回の急性細胞性拒絶反応発現までの時間は、AZA 群 9.1 週間、MMF 群 6.1 週間であった。1 秒間努力呼気量の変化 (平均±標準偏差) は AZA 群 -0.281 ± 0.406 L、MMF 群 0.158 ± 0.497 であった。移植後 12 ヶ月間に肺炎を併発した閉塞性細気管支炎症候群により死亡した患者が各群で 1 例ずつ認められた。真菌感染の発現例数は AZA 群では 1 例もみられなかったのに対し、MMF 群では 11 例中 6 例にみられた (z 検定、 $p < 0.05$)。CMV 感染及び細菌感染の発現率は両群で同程度であった。

(参考資料ト-3-③) Palmer S.M. *et al.*, *Transplantation* 2001, 71: 1772-1776.
肺移植患者 81 例 (MMF 群 43 例、AZA 群 38 例) を対象に、シクロスポリン及びコルチコステロイド併用下における MMF (2000mg/日) の急性同種移植片拒絶反応の発現率の検討が、同併用下における AZA の投与を対照とした無作為化プロスペクティブ非盲検試験により実施された。移植後 6 ヶ月間における急性拒絶反応発現率 (MMF 群: 63%、AZA 群: 58%)、生存率 (MMF 群: 86%、AZA 群 82%) 及び CMV 感染発現率 (MMF 群: 26%、AZA 群 39%) は同程度であった。

(参考資料ト-3-④) Corris P. *et al.*, 21th International Society for Heart and Lung Transplantation, 2001.4: 25~28: Vancouver, Canada. *J Heart Lung Transplant.* 2001 Feb;149-150.

肺移植患者 317 例 (MMF 群 159 例、AZA 群 158 例) を対象に、シクロスポリン及びコルチコステロイド及び抗胸腺グロブリン併用下における MMF (3000mg/日) の有効性及び安全性の検討が、同併用下における AZA の投与を対照とした無作為化非盲検比較試験によ

り実施された。本報告は3年間の試験期間における1年間の中間解析で得られたものである。移植12ヶ月後における生存率はMMF群で88.1%、AZA群で79.1%であった。急性拒絶反応の発現率はMMF群で52.2%、AZA群で52.5%であった。投与中止例はMMF群で26.5%、AZA群で40.7%であった。

2) 肺移植後における免疫抑制療法の検討 (タクロリムスとの併用試験)

タクロリムスとの併用成績として、以下の2報告が参考資料として提出された。

(参考資料ト-3-⑤) Reichenspurner H. *et al.*, *Transplantation* 1999, 68: 67-71.

肺移植患者におけるタクロリムスの効果を検討するために、シクロスポリンとAZAの併用療法(CsA+AZA群34例)、タクロリムスとAZAの併用療法(Tac+AZA群30例)及びタクロリムスとMMF(2000~5000mg/日)の併用療法(Tac+MMF群12例)における有効性及び安全性の検討がレトロスペクティブに行われた。拒絶反応の発現件数(100患者日あたり)は、Tac+MMF群0.3件、CsA+AZA群1.5件、Tac+AZA群0.6件であった。感染症の発現件数(100患者日あたり)は、3群間で同程度であった。腎機能障害の発現率はTac+MMF群0%、CsA+AZA群14.7%、Tac+AZA群26.7%であった。

(参考資料ト-3-⑥) Treede H. *et al.*, *J Heart Lung Transplant.* 2001, 20: 511-517.

肺移植患者50例(タクロリムス群26例、シクロスポリン群24例)を対象に、MMF(鼻腔カテーテルにより2000mg/日)及びステロイド併用下におけるタクロリムスあるいはシクロスポリンの有効性及び安全性の検討が実施された。移植後1年後における生存率は、Tac+MMF群73.1%、CsA+MMF群79.2%であった。移植後1年間における拒絶反応の発現しなかった症例の割合はCsA+MMF群33.3%、Tac+MMF群50%であった。全体的な感染症の発現数(100患者日あたり)はCsA+MMF群0.41、Tac+MMF群0.47であった。

3) 既存の治療薬からの切り替え療法

移植後に発現した急性拒絶反応、閉塞性細気管支炎症候群あるいはカルシニューリン阻害剤(シクロスポリン、タクロリムス)の腎毒性等において、既存の治療薬(AZA)からMMFへの切り替え投与を行った成績として、以下の報告が参考資料として提出された。

(参考資料ト-3-⑦) O'Hair D.P. *et al.*, *J Heart Lung Transplant.* 1998, 17: 864-868.

高度の急性拒絶反応を発現した肺移植患者9例に、AZAからMMFへの切り替え療法が行われた。切り替え前に比べ切り替え後の急性拒絶反応の発現率は低下した。肺機能(FEV1%)は改善傾向がみられた。1例が転移性結腸癌により死亡した。

(参考資料ト-3-⑧) Whyte R.I. *et al.*, *Ann. Thorac. Surg.* 1997, 64: 945-948.

肺移植直後に閉塞性細気管支炎症候群を発現した13例の患者に対するMMF(3000mg)の経口投与の検討が実施された。治療期間は1週間から24ヶ月であった。3例が死亡した。その2例が中止された。10例の肺機能検査の結果は、開始前、3ヶ月後及び6ヶ月後のい

ずれの期間においても安定していた。

(参考資料ト-3-⑨) Zuckermann A. *et al.*, *Transplant. Proc.* 1999, 31: 1160-1161.

肺移植後にシクロスポリン腎症を発現し、腎機能が悪化した患者 22 例について、AZA から MMF (1000mg/日、閉塞性細気管支炎症候群を発現した場合には 3000mg/日まで増量) への切り替え投与による腎機能の改善が検討された。血清クレアチニン値は、切り替え前は 2.40mg/dL であったのに対し、切り替え 3 ヶ月後 1.93mg/dL、同 6 ヶ月後 1.74mg/dL、同 12 ヶ月後 1.79mg/dL、同 18 ヶ月後 1.83mg/dL であり、改善傾向がみられた。

(参考資料ト-3-⑩) Soccal PM. *et al.*, *Transplant.* 1999, 68(1): 164-165.

肺移植後、シクロスポリン及びタクロリムスによる腎障害を発症した 14 例において、AZA から MMF (2000mg/日) への切り替え及びカルシニューリン阻害剤の減量を行い、その前後における糸球体ろ過率が比較された。観察期間 (平均値±標準偏差) は 16±4 ヶ月であった。糸球体ろ過率は 55.9±11.7mL/min から 71.3±15.7mL/min へ増加した。

(2) 国内での使用経験 (参考資料ト-3-⑪)

2001 年 9 月 30 日までに、国内で肺移植術が実施された 20 件 (生体肺移植 12 件及び脳死体肺移植 8 件) のうち、本薬が使用された 16 例中聞き取り調査を行った時点で生存していた 13 例について、公表論文、学会報告及び担当医師からの聞き取り調査を行った結果が報告された。拒絶反応は 13 例中 3 例に認められたのみであった。また、閉塞性細気管支炎症候群の発現は 1 例も認められなかった。

本薬はいずれも拒絶反応の抑制 (予防) を目的として投与が行われており、投与時期は移植翌日あるいは移植後早期 (移植後 4~29 日目) であった。移植直後より投与を開始した症例は 13 例中 7 例であり、移植術後、経口摂取が可能となった時点で本薬の投与を開始した症例が 4 例、AZA の副作用により本薬へ切り替えた症例が 2 例であった。本薬の投与量は、1000~2000 mg/日の範囲であり、患者の状態、有害事象あるいは感染症等により投与量の調節が行われていた。

MMF との因果関係が否定できない有害事象は、消化管障害 (下痢、食欲不振及び嘔吐)、腹痛、白血球減少及び貧血であった。また、感染症は、カンジダ感染症、アスペルギルス感染症、CMV 感染症及び CMV 感染 (アンチゲネミア陽性) であった。これらの有害事象及び感染症は、いずれもこれまでに国内外で既に報告されている事象であり、肺移植患者において本薬の新たな安全性上の問題は認められないとされた。

ト-4. 移植

移植後の合併症としては、有害事象、感染症、GVHD あるいは原疾患の再発等が挙げられるが、その中でも GVHD は、移植後の成績や移植患者の予後に大きな影響を与える。

海外では、移植後の GVHD に対する本薬の免疫抑制療法が試みられるようになり、GVHD に対する本薬の治療効果及び予防効果を検討した臨床試験が報告されており、これらが参考資料として提出された。

(1) 海外臨床試験成績

1) 移植後の GVHD の治療

本薬の GVHD 治療効果の成績として、以下の 4 報告が参考資料として提出された。

(参考資料ト-4-①) Basara N. *et al.*, *Transplant Proc.* 1998, 30: 4087-4089.

シクロスポリン及びステロイド併用療法下における急性 GVHD 及び慢性 GVHD に対する本薬の治療効果が、非盲検試験により検討された。30 例（急性 GVHD 21 例、慢性 GVHD 9 例）に MMF が 1 回 250 mg、1 日 4 回（1000 mg/日）経口投与され、投与開始 1 週間後より 2000 mg/日まで増量された。シクロスポリン及びプレドニゾロンのみによる治療によるレトロスペクティブな対象群 21 例（急性 GVHD 14 例、慢性 GVHD 7 例）との比較において、急性 GVHD に対する改善率は、対照群 43% (6/14 例) に比べ MMF 群は 71% (15/21 例) と有意な治療効果を示した (Mantel-Haenszel 検定, $p=0.023$)。慢性 GVHD に対する全体的な効果については、有意な差ではなかった。また、MMF 群及び対照群で有害事象の発現状況は同様であった。

(参考資料ト-4-②) Mookerjee B. *et al.*, *Bone Marrow Transplant.* 1999, 24: 517-520.

ステロイド療法に抵抗性を示す難治性慢性 GVHD 患者 26 例を対象に MMF (1 回 1000 mg を 1 日 2 回経口投与) 及びタクロリムスの併用療法がレトロスペクティブな解析により検討された。有効率は 46% (12/26 例) で、11.5% (3/26 例) で症状の安定が認められた。寛解であった。また、2 例においては免疫抑制療法からの離脱が可能であった。

(参考資料ト-4-③) Busca A. *et al.*, *Bone Marrow Transplant.* 2000, 25: 1067-1071.

難治性の慢性 GVHD を発現した小児患者 (3~16 歳) 15 例に、既存の治療法との併用下で MMF を投与 (15~40 mg/kg/日; 1000~2000 mg/日) した場合の有効性及び安全性が検討された。全般的な有効率は 60% (9/15 例) であり、うち 2 例 (13%) は臨床上明らかな寛解が確認され、5 例 (33%) は異なる部位に対し寛解及び部分寛解であり、軽度寛解は 2 例 (13%) であった。

(参考資料ト-4-④) Kiehl M.G. *et al.*, *Clin Biochem.* 2000, 33: 203-208.

急性 GVHD 予防のためにシクロスポリン、プレドニゾロン及びメトトレキサートを投与されていたが急性 GVHD を発現した 移植患者 14 例 (移植患者 12 例、 移植患者 2 例) を対象に、MMF の血漿中濃度及び急性 GVHD に対する臨床効果

が検討された。急性 GVHD 発現後 24 時間以内に MMF (1000~3000 mg/日) が投与された。皮膚/肝臓 GVHD 症例群全 7 例と消化管 GVHD 症例群の 7 例中 2 例に症状の改善がみられた。

2) 移植後の GVHD の予防

本薬の GVHD 予防効果の成績として、以下の 3 報告が参考資料として提出された。

(参考資料ト-4-⑤) Bornhauser M. *et al.*, *Transplantation* 1999, 67: 449-504.

同種 移植後の GVHD の予防療法として MMF (移植翌日から 14 日までに 2000mg/日とシクロスポリンとの併用療法の有用性が検討された。同じ施設において、シクロスポリンとメトトレキサートを併用投与した 15 例のレトロスペクティブな対照群と比較した結果、急性 GVHD 発現率 (グレード II~IV) に有意な差は認められなかったものの、MMF 群 46.5%、対照群 60.0%であり、MMF 群の GVHD 発現率の方が低かった。

(参考資料ト-4-⑥) Basara N. *et al.*, *Clin Transplant.* 2000, 14: 121-126.

HLA 不一致 移植患者 13 例 (移植患者 8 例、 移植 5 例) を対象に、シクロスポリン、メトトレキサート及びステロイド併用下での MMF (1回 1000 mg) の有効性及び安全性が検討された。急性 GVHD は 13 例中 4 例に認められたものの、他 9 例には認められなかった。また、安全性については、日和見感染として CMV 感染症 4 例、単純ヘルペス 2 例及びカンジダ感染症 (口内炎) 2 例が認められた。白血球減少、貧血あるいは血小板減少は認められなかった。

(参考資料ト-4-⑦) Kiehl M.G. *et al.*, *Born Marrow Transplant.* 2000, 25(Suppl 2): S16-S19.

移植患者 7 例を対象に、シクロスポリン及びステロイド併用下で MMF 静脈内投与時の有効性及び安全性が検討された。MMF は移植日より 1 回 1000 mg 1 日 2 回 (2000 mg/日) 静脈内投与を開始し、その後、移植後 22 日目より 60 日目まで同量 (1 回 1000 mg を 1 日 2 回) の経口投与に切り替えられた。急性 GVHD (グレード II~IV) が発現した症例は 7 例中 3 例であった。7 例中 2 例が死亡し、死因はそれぞれ消化管 GVHD (グレード IV) 及び重度の急速進行性肺炎による呼吸不全であった。主な有害事象は下痢であった。

(2) 国内成績

1) 国内での使用経験 (参考資料ト-4-⑧)

公表論文、学会報告及び担当医師からの聞き取り調査により、国内における移植後の免疫抑制療法の MMF 使用患者 35 例について、報告された。35 例中 25 例は GVHD の治療を目的とした投与であり、10 例は移植後の生着促進及び GVHD の予防を目的としていた。

GVHD の治療は、ステロイドや他の免疫抑制剤等の既存の治療法に抵抗性を示す難治性 GVHD に対する投与であり、MMF は 1000～1500 mg/日を初期投与量として投与を開始し、その後、最高用量 2000 mg/日まで増量が行われた。

2) 各施設の成績

では「同種 移植後の難治性 GVHD に対する MMF の治療効果に関する臨床研究」を実施中であり、現在のところ 15 例（ 移植患者 10 例、 移植患者 3 例、 移植及び 移植患者 2 例）が登録されていた。その結果、急性 GVHD (8 例) に対しては、評価可能であった 6 例中 3 例が寛解 (有効率 50%) であり、部位別の治療効果では皮膚 GVHD に対し高い効果が認められた。慢性 GVHD (8 例) では、寛解が 5 例及び部分寛解が 1 例であり、有効率は 62.5%と良好な結果であった。さらに、これらの患者においてステロイドの減量が可能であった。

では、急性 GVHD の治療を目的として 6 例、慢性 GVHD の治療を目的として 2 例及び生着の促進及び GVHD の予防を目的として 1 例の合計 9 例に MMF の投与が行われていた。GVHD の治療投与を行った 8 例のうち、期待通りの効果が認められた患者は 3 例であり、効果なしは 1 例、判定不能・不明は 4 例であった。GVHD の予防投与を行った症例は MMF を投与継続中であり、現在のところ MMF の予防効果は不明であった。

では、米国シアトル州の のレジメンに従い、移植を実施しており、MMF は移植後の生着促進及び GVHD の予防を目的とした標準免疫抑制療法の一剤として使用された。9 例に 移植及び MMF の投与 (30 mg/kg/日) を行い、うち 6 例で治療効果の判定が行われた。その結果、6 例中 3 例で急性 GVHD の抑制が認められた。6 例はすべて生着したものの、うち 4 例は原疾患の再発あるいは血球食食症候群により死亡した。

3) 安全性に関する報告

聞き取り調査により確認された MMF との因果関係が否定できない有害事象は、白血球減少、嘔気、高コレステロール血症 (300 mg/dL 以上) 及びトリグリセライド上昇であり、いずれもこれまでに国内外で報告されている事象であった。白血球減少及び嘔吐は、MMF の減量・中止により症状は改善した。高コレステロール血症及びトリグリセライド上昇は、において MMF 投与例 (15 例) の半数に認められたが、併用投与しているタクロリムスの可能性も否定できず、MMF との因果関係は不明と判断された。感染症は、死亡に至った VZV 感染症が 1 件認められたが、タクロリムスの併用投与も行っており、MMF との因果関係は不明と判断された。なお、いずれの医療機関においても、下痢の発現は認められなかった。

〈審査センターにおける審査の概略〉

(1) 本薬の臨床上的位置付けについて

審査センターは、本薬の臨床上の位置付けを明らかにするために、心・肺・肝・

の各移植領域における薬物療法に関して本薬が含まれる指針、ガイドライン（国内外、学会・施設等）を示すことを申請者に求めた。

申請者は移植後の免疫抑制療法は、国内外ともに学会等で規定されたガイドラインは存在しないと回答し、各移植について、国内のいくつかの施設を調査した結果を以下のように示した。

1) 心移植

①

シクロスポリン、ステロイド及び本薬（MMF）または AZA による 3 剤併用が基本となっており、移植直後あるいは拒絶反応が発現した場合に ATG（抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン）または OKT3（ムロモナブ CD3）の投与が行われている。本薬の初期投与量は 2000mg/日とし、白血球数 5000 /mm³ で減量としている。また、維持投与量は 2000 mg/日としている。

②

心移植の基本的な免疫抑制療法としてシクロスポリン、ステロイド、MMF の 3 剤併用療法を行っている。本薬 1000 mg/日より開始し、2000～3000 mg/日にて維持する。白血球数 4000～5000/mm³：減量を考慮、白血球数 ≤4000/mm³ になれば休薬としている。

2) 肝移植

国内で MMF の用法・用量等を示したガイドラインあるいは施設の投与指針は確認できなかった。

及び の MMF の使用状況について調査を行ったところ、MMF はタクロリムス及びステロイドの 2 剤併用療法時に発現した拒絶反応に対する追加投与、あるいはタクロリムスの副作用によりシクロスポリンへ切り替えが行われた際にシクロスポリン、ステロイド及び MMF の 3 剤併用療法の一剤として使用されていた。また、AZA による免疫抑制が不十分な場合、あるいは AZA の副作用のため AZA を中止した場合 MMF の投与が行われていた。

3) 肺移植

①

肺移植後の免疫抑制療法に関する投与指針として文章化したものはなく、実施する免疫抑制療法は患者毎に計画されている。

②

肺移植後の免疫抑制療法として、シクロスポリン、MMF 及びステロイドの 3 剤併用療法を行っている。MMF の用法用量は 1 回 750 mg の 1 日 2 回（1500 mg/日）から投与を開始し、白血球減少が認められた場合は 1000 mg/日へ減量するとされている。ただし、体格が大きい患者の場合、MMF の投与量を 2000 mg/日と設定されている。MMF の減量目安として、白血球数 4500～5000/mm³ に低下した場合は MMF を半減し、3000/mm³ 以下まで低下した場合は MMF の投与を中断することとされている。

③

肺移植後シクロスポリン、AZA（静脈内投与）及びステロイドの3剤併用療法による免疫抑制療法を開始し、経口摂取開始後、AZAをMMFへ切り替える。MMFの初回投与量は、体重60kg以下の場合1500mg/日、60kg以上の場合2000mg/日と設定されている。

4) 移植

国内の学会において、移植後の薬物治療に関し、用法・用量等を示したガイドラインは確認できない。

審査センターは、国内外ともに学会等で規定されたガイドラインは存在しておらず、各施設のガイドラインが一部存在するのみであるという現状からは、本薬の臨床的な位置付け、特に治療的投与なのか予防（抑制）的投与なのかは必ずしも明らかにするのは困難であるが、提出された海外臨床試験や使用実態調査からシクロスポリンやタクロリムス、ステロイドと併用して使用される薬剤であり、AZAと同様に使用される薬剤であると考えている。

(2) 有効性の評価について

審査センターは、各移植における本薬の有効性について以下のように考えている。

1) 心移植について

審査センターは、評価資料である海外で実施された二重盲検比較試験（MYCS1864）等の結果から示されていると考える。また、心移植に対する有効性については、肝移植患者に比べ移植実施件数が少なく、日本人心移植患者を対象とした国内臨床試験を実施することは困難であると考えている。

2) 肝移植

審査センターは、肝移植については、心・肺移植患者に比べ移植実施件数が多いことから、日本人肝移植患者を対象とした国内臨床試験に基づく有効性の評価を行わなかった理由について説明を求めた。

申請者は、日本人での用法・用量を判断する臨床データが存在しないことからMMFの肝移植の国内臨床試験を実施すべきであると認識しているものの、申請資料である海外の二重盲検試験成績は、シクロスポリンをベースとした免疫抑制療法であり、一方、国内の生体肝移植の多くを担当している及びで確立している免疫抑制療法はタクロリムス+ステロイドの2剤併用免疫抑制療法であるため、両施設では受け入れがたいプロトコールとなり、現実的に試験実施の可能性は低いとした。また、タクロリムスとMMFの併用療法を主体とする肝移植における拒絶反応「抑制」の臨床試験は、タクロリムスの臨床論文のように3群、120例で5年間が必要となると回答した。

審査センターは、本薬の有効性について、評価資料である海外で実施された二重盲検比較試験（MYCS2646）等から示されていると考える。しかし、国内での使用実態にあった用法・用量における有効性を検討する意義があり、国内での使用実態に合わせた臨床試験

を市販後に実施する必要があると考えている。この点については、専門協議における議論を踏まえ判断したい。

3) 肺移植について

審査センターは、肺移植については海外でも承認を取得しておらず、評価資料となる試験も提出されなかったことから、本効能に対する申請者の見解を述べるよう求めた。

申請者は、肺移植数の少なさと術後管理の困難さ等の理由により肺移植を対象とした MMF の臨床試験の実施は困難であると考えているとし、現在は MMF を使用した肺移植に関する臨床研究を支援し、その成績の公表により適正使用情報の提供に努めているとした。そして、AZA を対照薬とした国際ランダム化試験（参考資料ト-3-④）は海外ロシュ社が支援している臨床研究の一つで、移植後 3 年間で閉塞性細気管支炎の発現率を主要評価項目とした肺及び心肺同時移植患者における AZA との大規模オープン比較試験であり、MMF 群 159 例、AZA 群 158 例が登録され、2002 年内に解析を終了するが、移植後 1 年間の中間解析結果、患者の生存率は MMF 群で有意に高い改善が認められ、移植後 1 年間の急性拒絶反応の発現率(MMF 群；83 例 52.2%、AZA 群；83 例 52.5%)には有意な差は認められなかったとした。なお、この試験による適応症取得のための承認申請は行わないものの、その成績は公表される予定であると回答した。

審査センターは、評価資料としての臨床試験が実施されておらず、十分なデータが存在しているとは言えないものの、対象となる患者が国内で少ないことを考えると今後国内において臨床試験を実施し本薬の有効性・安全性を確認することは非常に難しいと思われること、上記の試験結果を含む参考資料による成績では本薬は AZA と同程度かそれ以上であると思われることから、国内で本薬が用いられた症例全例について詳細な調査を行うことで本薬の有効性・安全性を確認することも可能であると考えている。本効能の有効性・安全性については専門協議での議論を踏まえて判断を下したい。

4) 移植について

審査センターは、移植については、心肺移植患者に比べ移植実施件数が多いことから、日本人移植患者を対象とした国内臨床試験に基づく有効性の評価を行わなかった理由について説明を求めた。

申請者は、移植後の GVHD に対する MMF の国内臨床試験は、現在日本人での用法・用量を判断する臨床データが存在しないことから実施する必要があると認識しているものの、年間 2000 例程の移植が実施されていることから、これらの患者が対象となる可能性があるが、臨床試験は時間がかかることが予想され、また、他の要因として移植、移植（移植）等の多彩な移植方法が登場しており、更に臨床試験期間が伸びる可能性もあるとした。そして、今回の移植実施施設の聞き取り調査からは、現在 GVHD 治療薬として承認されているシクロスポリン、タクロリムス、ステロイドパルス療法で管理困難な GVHD 発症症例に MMF を使用し、良好な有効性が得られているとの報告があり、MMF

の治療現場への提供が強く要望されていると回答した。

審査センターは、移植を含む移植では、GVHD の予防及び治療は生命予後にかかわる重大な因子の一つであり、そのガイドライン、免疫抑制剤の使用基準等さまざまなものが作成されているが、現在のところ本薬についてガイドライン等に示されたものは存在しないこと、本邦の使用実績は乏しいこと、提出された参考資料においても同時対照比較試験の成績はなく、これらの資料のみで評価することが困難なこと、さらに、移植されるそのものに本薬の作用が及ぶため、安全性についての十分な検討が必要であると考えること（ホ項参照）から、現時点において本薬の有効性を認めることは困難であると判断している。従って、本適応については、安全性を十分に検討が行われた上で、使用方法を含めた本薬の有効性を示す臨床試験による検討が行われる必要があると考えている。

(3) 安全性の評価について

1) 悪性腫瘍の発現について

審査センターは、心移植の海外二重盲検比較試験（MYCS1864）において、非メラノーマ性皮膚悪性腫瘍の発現率が、AZA 群（2.8%）よりも本薬群（4.2%）で高くなっている点に関し、症例を具体的に示した上で、考察することを申請者に求めた。

申請者は、非メラノーマ性皮膚悪性腫瘍を発現した症例を、発現した患者の状況・経過を個々でみた場合、患者年齢は MMF 群：55～67 歳、AZA 群：43～65 歳、患者性別は両群共に全て男性、試験薬投与開始から発現までの期間は MMF 群：174～697 日、AZA 群：162～458 日、非メラノーマ性悪性腫瘍の発現による死亡例は両群共に認めない、という結果であり非メラノーマ性悪性腫瘍の発現内容は群間で同様であったと判断するとした。また、これらの非メラノーマ性皮膚悪性腫瘍の発現率について、MMF 群 4.2%（12/289 例）、AZA 群 2.8%（8/289 例）であったが、この結果から MMF 群は AZA 群に比べて発現率が高いとは考えておらず、両群の発現頻度は同様であったと判断しているとした。なお、MMF の投与により皮膚癌等の悪性腫瘍の発現率が高くなることについては、その発現に十分注意する必要があると考えており、添付文書の使用上の注意の重要な基本的注意に注意を喚起していると回答した。

審査センターは以上の回答に対し、添付文書上の注意喚起が必要であると共に市販後の長期の調査が必要であると考えている。

2) 安全性のまとめについて

申請者により安全性のまとめとして、1) 国内における腎移植後の拒絶反応の抑制の効能・効果に対する承認時以降の期間（2000 年 11 月 1 日～2001 年 4 月 30 日）を評価期間とした PSUR の最新版の安全性データ、2) MMF に関する海外臨床試験が開始された 1988 年 5 月 2 日以降、2001 年 5 月 31 日までの市販後情報を含めた MMF に関連する累積された有害事象、3) 米国における効能・効果である腎移植、心移植及び肝移植に関連する安全

性情報が記載されている最新の米国添付文書（2000年12月改訂版）が提出された。心移植及び肝移植の安全性データは米国での承認時に使用されたデータを用いているが、その後の安全性情報についても新たに認められた知見はなく、腎移植で得られたデータと同様の安全性プロファイルであったとされた。

審査センターは、提出資料の内容を確認し、上記の主張が妥当であると判断した。

（4） 効能効果、用法用量設定の設定について

1) 心移植について

申請時の心移植における用法・用量は

「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。」

とされていた。審査センターは、調査された国内症例は、投与量が8/10例で2000mg/日であり、250～2000mg/日にて休薬・中止しているにもかかわらず、申請用量を3000mg/日とした根拠及び妥当性について説明することを求めた。

申請者は、心移植における本薬の申請用量の設定は、主として海外二重盲検比較試験の成績及び海外承認用量に基づいたとし、国内心移植症例ではMMFの最大投与量において、3,000mg/日の使用頻度は少なく、また休薬・中止時の用量も申請用量より低い用量であった理由として、MMFの投与量に関して施設レジメンが異なっていたこと、症例毎の背景あるいは全身状態の違いにより投与量が調節されていることが考えられるとした。そして、維持投与量を2000mg/日としている国内の2施設が国内心移植患者の大部分を管理していることから、これらの2施設でのMMFの使用状況を見捨てることはできないとの結論に達し、MMFの国内心移植患者における用法・用量は以下のように変更し、国内心移植患者での本薬の使用経験が少ないことから、さらに市販後に用法・用量の情報収集に努めたいと考えると回答した。

「通常成人にはミコフェノール酸モフェチルとして1回1,000mg～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。」

2) 肝移植について

審査センターは、肝移植について、国内における申請用量を3000mg/日とした根拠及び妥当性について、申請者に対し回答を求めた。

申請者は、今回の効能・効果追加申請で設定した用法・用量は、海外で実施された臨床試験成績及びその承認された推奨用量に基づいているとし、今回、国内の3医療機関にて、MMFの使用状況を調査した結果、国内肝移植患者におけるMMFの投与量は140～2000mg/日であり、3000mg/日の使用は確認できなかったが、これらの医療機関における現在のMMFの使用は拒絶反応の治療やカルシニューリン阻害剤等の副作用によりその薬剤の減量・休薬が必要となった場合の免疫抑制力強化であり、状態が悪化した患者に対する緊急避難的救済療法が主な目的であったとし、このような国内使用状況から肝移植患者における

MMF の用量を設定することは困難であると判断したとした。

また、申請者は国内の MMF 使用施設からの聞き取り調査では、いずれも MMF は拒絶反応の「抑制」ではなく、より強力な免疫抑制が必要な場合や副作用発現などでタクロリムスの使用・増量が不可能な場合など拒絶反応の管理困難な場合に、緊急避難的「治療」目的で併用使用され、MMF の「治療」目的の肝移植対象患者は 60 例程度であると推測されるとし、肝移植関係者の MMF の肝移植に関する承認取得の強い要請があり、MMF の肝移植での承認取得は肝移植環境整備に寄与できると判断したことから、効能・効果を緊急性が高く、対象患者の少ない「治療」に変更するとした。なお、用法・用量は「抑制」と比べ「治療」の場合には腎移植の場合と同様に高用量を要すると想定される事から用量を変更する必要はないとした。

3) 肺移植について

審査センターは、申請時の肺移植における用量は「通常成人にはミコフェノール酸モフェチルとして 1 回 1,000mg 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。」とした根拠及び妥当性について説明することを求めた。

申請者は、肺移植に関する効能・効果は海外において取得されていないとし、また、国内ではこれまで移植実績が非常に少ない事から臨床試験は不可能であると考えられるとした上で、聞き取り調査を行った担当医師に MMF の投与量の設定について聴取したところ、いずれの施設においても MMF の投与量は 1500mg/日が基本となっており、この用量は、これまでの国内肺移植患者は体格が小さい患者が多く、各担当医師の経験やこれまでの肺移植患者における MMF の効果や、MMF の特徴的な副作用である消化管障害、白血球減少あるいは日和見感染の発現状況から、現時点で国内肺移植患者に対する MMF の用量は 1500mg/日が適しているのではないかと判断していたとし、ただし、肺移植待機中の患者の中には体格の大きな患者もいることから、2000mg/日の使用の可能性も十分であるとのことであったとした。そして、国内で肺移植が実施されている 3 施設の MMF の用量・用量を考慮することが必要だと判断し、国内外における MMF の使用状況より、先に申請した用法・用量を以下のように変更すると説明された。

「通常成人にはミコフェノール酸モフェチルとして 1 回 750～1,000mg 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。」

なお、今後、安全性の確保及び MMF の最適な使用のため、市販後使用成績にて情報の収集に努める予定であるとされた。

4) 移植

審査センターは、海外での使用状況に関する公表論文に国内での「聞き取り調査」結果を加味するだけで、国内における用法・用量を設定した妥当性について説明することを求めた。

申請者は、効能・効果とし

の場合には多く見積もって、2000例の患者が対象となる可能性があるが、この対象とした臨床試験は時間がかかることが予想されるとし、移植関係者のMMFのGVHDに関する承認取得の強い要請があり、今後国内において移植や移植の増加が予想されることから、より緊急性の高いMMFの移植に伴うGVHDの「治療」を効能・効果とすることは移植環境整備に寄与する事が出来ると判断し、対象患者の少ないGVHDの「治療」に効能・効果を変更するとした。なお、用法・用量は概要書中にも記しているがGVHDに対する「予防」と「治療」は同一用量にて有効性を確認されている報告が多いことから変更の必要はないと考えた。

5) 審査センターでの判断

審査センターは、上記の4種類の移植の効能・効果、用法・用量について、以下のよう

に考える。
まず、肝移植における効能・効果については、申請資料として提出された海外試験は、「肝移植における拒絶反応の抑制」であり、これに基づくべきであると考え。

移植における効能・効果は、本薬の有効性及び安全性が十分に確認されていないと判断しており、「治療」、「抑制」のいずれについても、認められないと考える。

次に、用法・用量については、心移植、肝移植では、有効性の根拠となる海外の二重盲検比較試験の成績が評価資料であるものの、調査により明らかにされた国内での使用用量とは乖離しており、海外の二重盲検比較試験での用量を国内における用量と設定するのは必ずしも適切ではないと考える。よって、国内での使用実態を考慮した範囲を設定し、類薬(AZA)での記載も参考に移植専門医が個々の症例に応じた用量調節を行う旨を明記する方が使用実態に即していると判断する。

肺移植においては、用量設定の裏付けとなるような二重盲検比較試験はないものの、海外では1000~5000 mg/日の範囲で、国内では1000~2000 mg/日の範囲で有効性が確認され、安全性にも大きな問題が認められていないことから、心・肝と区別して用量を設定する積極的な理由も乏しいと考える。

そこで、審査センターは心移植、肝移植、肺移植の用法・用量をまとめて、
「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、本薬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。」

と設定することを考えており、1回500~1500mg(1日量として1000mg~3000mg)の範囲内には、国内調査で得られた用量の大部分が含まれることになる。専門協議での議論を踏まえ最終的な判断を下したい。以下の表に、本申請と関連する効能・効果、用法・用量について、申請時の申請者の案、現時点での申請者の案、現時点の審査センターの案を示す。

対 照 表

	申請時	申請者による変更 (案)	審査センター (案)
効能・効果	○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、 <u>心移植、肝移植、肺移植</u>	○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、 <u>心移植、肺移植</u> ○ <u>肝移植後の拒絶反応の治療</u>	○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、 <u>心移植、肝移植、肺移植</u>
	○	○	不可
用法・用量	2. 心移植及び肝移植の場合 通常成人にはミコフェノール酸モフェチルとして 1 回 1,500mg 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。 3. 肺移植及び <u>心移植</u> 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 1,000mg 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。	2. 心移植の場合 通常成人にはミコフェノール酸モフェチルとして 1 回 1,000mg～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。	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. 肺移植の場合 通常成人にはミコフェノール酸モフェチルとして 1 回 750mg～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。	
		4. 肝移植の場合 通常成人にはミコフェノール酸モフェチルとして 1 回 1,500mg 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。	
		5. <u>心移植</u> 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 1,000mg 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。	

下線部は、今回追加申請効能・効果

(5)

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び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が可能であった資料

(調査対象承認審査資料一覧)について調査を実施した結果、審査センター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。本申請においては、GCP 実地調査は実施されていない。

4. 総合評価

1) 心移植、肝移植、肺移植について

審査センターは、本薬の申請効能のうち心移植、肝移植及び肺移植については、本薬は必要な薬剤であること、作用機序は確認されていること、上述したように有効性は確認され、安全性にも問題ないものと考えられることから、以下の効能・効果、用法・用量とすることで本薬の承認は可能であると考え。但し、国内での用量設定試験や比較対照試験は行われていないので、更なる安全性の確保及び用法・用量の最適化を目指し、適切な使用がなされると共に、市販後の広範囲な情報収集が必要であると考え。

【効能・効果】

○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制

心移植、肝移植、肺移植

【用法・用量】

心移植、肝移植、肺移植の場合

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時間毎に食後投与する。

しかし、本薬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。

2) 移植（後に、移植に変更）について

審査センターは、本薬の申請効能のうち移植については、上述したように、有効性と安全性を示すデータが十分ではないと判断し、承認は困難であると考え。

以上について、専門協議での議論を踏まえて、最終的な判断を下したい。

審査報告 (2)

平成 14 年 11 月 28 日作成

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 者] 日本ロシュ株式会社 (現 中外製薬株式会社)
[申請年月日] 平成 13 年 11 月 28 日

2. 審査内容

審査センターは、審査報告 (1) をもとに専門委員に意見を求めた。専門委員との協議を含めた審査結果を報告する。

移植 (移植) の効能について

審査センターは、 移植を含む 移植のガイドラインや免疫抑制剤の使用基準等に本薬が示されていないこと、心肺移植患者に比べ 移植の実施件数が多いにもかかわらず、本邦における本薬の使用実績が乏しく、提出された参考資料においても同時対照比較試験の成績はないことから、これらの資料のみで評価することが困難なこと及び移植される そのものに本薬の作用が及ぶことから、安全性についての十分な検討が必要であると考え。本薬の有効性及び安全性が十分に評価できず、本効能取得のためには、国内での適切な臨床試験結果が提出された時点で評価可能であると考えた審査センターの判断は、専門委員により支持された。

申請者は、本効能について取り下げる旨を回答し、今後、国内での臨床試験実施の可能性も含めて再度検討を行うと回答した。

審査センターは、回答を了承した。

肝移植の効能・効果の表現について

肝移植の効能については、申請者が回答として述べた「拒絶反応の治療」ではなく、「拒絶反応の抑制」とすることが妥当と考えた審査センターの判断は、専門委員により支持された。

申請者は、本申請に関する効能・効果を

「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、

」

に改めると回答した。

審査センターは、回答を了承した。

心移植、肝移植、肺移植における用法・用量について

心移植、肝移植、肺移植における用法・用量について、効能毎に個別に設定されていたが、審査センターでは、個別に設定できるだけの根拠も乏しく、類薬アザチオプリン(AZA)での用法・用量の記載も参考に、

「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。」

とすることが妥当であると判断した。この審査センターによる判断は、専門委員により支持された。

申請者は、各臓器移植での使用実績は当該用法・用量の範囲内であることから、心移植、肝移植、肺移植の用法・用量として上記の記載とする旨を回答した。

審査センターは、以上の回答を了承した。

小児における用法・用量について

審査センターでは、小児における用法・用量について調査するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

腎移植については、本薬は米国において 2000 年 12 月に小児腎移植に対する効能・効果の承認を取得しており、低年齢の小児患者に対して、国内では未承認の経口懸濁液が使用されている。参考情報として海外で承認されている本薬の用法・用量を添付文書に記載する。

心移植、肝移植、肺移植、については、本薬の用法・用量の参考となる情報としては不十分であることから、医療機関より問い合わせがあった場合には、個別に適切な公表文献等を提供する。

審査センターは、以上の回答を了承した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査センターは提出された申請内容について、下記のとおり効能・効果及び用法・用量を修正し、本薬を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが適当であると判断した。なお、今回追加の臓器移植における本剤の国内使用経験が限られていること、対象患者が少ないことから、再審査期間は10年とすることが適当であるとする。

<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、

(下線部が今回追加の効能・効果)

<用法・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

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。

2. 心移植、肝移植、肺移植、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、本薬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。

(下線部が今回追加の用法・用量)

4. 審査報告 (1) の修正

- ・ 本審査報告書について、以下のように文章を挿入（或いは訂正）する。

本審査報告書での該当箇所	誤	正（下線：修正部分）
8 頁、3 行目	相加的もしくは相乗的に生着期間を延長させた(10 mg/kg/日)。	相加的もしくは相乗的に生着期間を延長させた。
12 頁、34 行目	さらに移植 3 年時の死亡または再移植の割合は、MMF 群 11.8% (34/289 例)、AZA 群 18.3% (53/289 例) であった。	重複のため、削除。
14 頁、36 行目	その他の重篤な有害事象は、合併症または臨床検査値異常	その他の重篤な有害事象は、 <u>有害事象</u> 、 <u>合併症</u> または臨床検査値異常
18 頁、15 行目	急性細胞拒絶反応	急性細胞性拒絶反応
18 頁、35 行目	MMF (3000mg/日) の有効性	MMF (3000mg/日、 <u>3 カ月後に 2000 mg/日に減量</u>) の有効性
19 頁、14 行目	CsA+AZA 群 14.7%、Tac+AZA 群 26.7%	CsA+AZA 群 <u>17.6%</u> 、Tac+AZA 群 <u>13.3%</u>
19 頁、18 行目	カテーテルにより 2000mg/日	カテーテルにより 2000mg/日、 <u>その後経口投与</u>
20 頁、14 行目	糸球体ろ過率は 55.9±11.7mL/min から	糸球体ろ過率は <u>59.5±11.7mL/min</u> から
20 頁、25 行目	聞き取り調査を行った時点で生存していた	聞き取り調査 <u>可能であった</u>
21 頁、23 行目	寛解であった。また、2 例においては	<u>また、寛解であった 2 例においては</u>
22 頁、7 行目	(移植翌日から 14 日までに 2000mg/日と	(移植翌日から 14 日までに 2000mg/日) <u>と</u>
23 頁、18 行目	米国シアトル州の	米国ワシントン州シアトルの
32 頁、20 行目	本薬の耐薬量及び	本 <u>剤</u> の耐薬量及び

平成 14 年 12 月 16 日
医薬局審査管理課

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] 日本ロシュ株式会社（現 中外製薬株式会社）
[申請年月日] 平成 13 年 11 月 28 日

[審査結果]

効能・効果を下記の通りとした上で、承認して差し支えない。

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)
○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
(下線部分が今回承認部分)

平成 14 年 12 月 13 日改正の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における意見を踏まえ、申請された「心移植、肝移植、肺移植、」のうち、「心移植、肝移植、肺移植」については承認して差し支えないが、については、提出資料より有償性及び安全性は認められるものの、これらの移植の国内実績が極めてすくないことから、国内症例の集積状況を踏まえて承認すべきと判断したものである。