

審査報告書

平成 23 年 8 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

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]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 5 月 16 日
[剤形・含量]	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
[申請区分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特記事項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 23 年 4 月 27 日 薬食審査発 0427 第 11 号) に基づく公知申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平 成 22 年 9 月 15 日 薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 23 年 8 月 4 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 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 5 月 16 日
[審査結果]

平成 23 年 4 月 27 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ミコフェノール酸 モフェチル（腎移植における拒絶反応の抑制の小児適応の追加）」に関する事前評価及び提出された資料から本剤の腎移植における拒絶反応の抑制に対する小児用法・用量の有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量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、膵移植
(変更なし)

[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 1,500mg 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/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。
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。

(下線部追加)

審査報告

平成 23 年 8 月 4 日

I. 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 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 5 月 16 日
[剤形・含量]	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
[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 (変更なし)

[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 1,500mg 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 <u>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。</u> 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。 <u>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。</u> 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。 (下線部追加)
------------	--

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 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

セルセプトカプセル 250（以下、「本剤」）の有効成分であるミコフェノール酸 モフェチル（以下、「本薬」）は活性体であるミコフェノール酸（以下、「MPA」）のプロドラッグであり、MPAの核酸合成阻害作用によりリンパ球の増殖を抑制する免疫抑制剤である。本剤は本邦において、腎移植後の難治性拒絶反応の治療、並びに腎移植、心移植、肝移植、肺移植及び膵移植における拒絶反応の抑制を効能・効果として承認されている。

腎移植における拒絶反応の抑制に対する標準療法は国内外でほぼ同様であり、①カルシニューリン阻害薬であるシクロスポリン又はタクロリムス、②ステロイド、③核酸合成阻害薬であるアザチオプリン又は本薬、あるいはmTOR阻害薬であるシロリムス（国内未承認）、及び④生物製剤（抗IL-2レセプター抗体等）を併用する免疫抑制療法が行われている。本薬は、欧米では、腎移植における拒絶反応の抑制に対する小児用法・用量が承認されており、プレドニゾロン及びタクロリムスとの併用を中心に、小児腎移植患者の約3分の2で使用されている

（North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies 2008 Annual Report. Boston: NAPRTCS Administrative Office; 2008. p.3）。一方、本邦では、当該適応に対する小児用法・用量は承認されておらず、本剤の使用実態として、小児に特化した報告はないものの、「日本臨床腎移植学会、腎移植臨床登録集計報告(2010)-2 2009年実施症例の集計報告(2)」(移植 45: 595-607, 2010)によると、生体腎移植(1,041例〈うち、20歳未満75例〉)及び献腎移植(171例〈うち、20歳未満9例〉)の導入期において、それぞれ92.0%及び97.1%の患者に本剤が投与されている。

2009年4月現在、本剤は、米国、英国、ドイツ、フランス等、世界47カ国で、小児の腎移植における拒絶反応の抑制を効能・効果として承認されている。

このような状況を踏まえ、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本剤の既存データの収集及び評価が行われ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ミコフェノール酸 モフェチル（腎移植における拒絶反応の抑制の小児適応の追加）」が取り纏められた。当該報告書を基に平成23年4月27日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本剤に対する腎移植における拒絶反応の抑制の小児用法・用量の追加について事前評価が行われた結果、本剤の承認事項一部変更承認申請が可能であると判断され、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成23年4月27日 薬食審査発 0427 第11号）として厚生労働省から申請者である中外製薬株式会社に通知された。申請者は、当該通知に基づき、新たに臨床試験を実施することなく、今般の承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付薬食審査発 0915 第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 品質及び非臨床に関する資料

品質及び非臨床に関する資料は提出されていない。

3. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ミコフェノール酸 モフェチル（腎移植における拒絶反応の抑制の小児適応の追加）」、添付文書（案）等が提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請への該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追記・修正すべき点の検討を行った。

(2) 添付文書（案）について

小児で特に注意が必要な副作用について

欧州の添付文書には、小児に対する用法・用量において「成人に比較していくつかの副作用の発現頻度が高くなることから、一時的な減量又は中断が求められることもある。」との記載があり、副作用の項において、下痢、敗血症、白血球減少、貧血及び感染について、成人に比べて小児で発現率が高かった旨の記載がある。また、米国の添付文書には、副作用の項において、腹痛、発熱、感染、疼痛、敗血症、下痢、嘔吐、咽頭炎、気道感染、高血圧、白血球減少及び貧血について、成人に比べて小児で発現率が高かった旨の記載がある。機構は、これらの記載の根拠となった海外臨床試験成績等を踏まえ、小児に対して特に注意が必要な副作用について、添付文書で注意喚起するよう申請者に求め、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

(3) 経口懸濁剤の開発について

機構は、欧米では体表面積が比較的小さい小児腎移植患者に対しては経口懸濁剤の投与が推奨されているが、国内ではカプセル剤である本剤しか承認されていないことから、経口懸濁剤の国内での開発予定について説明するよう申請者に求めたところ、申請者は、海外で製造販売されている経口懸濁剤を国内に導入し、剤形追加の承認申請を行うことを検討中であり、特段の問題がない場合、20██年██の承認申請を見込んでいると回答したため、機構はこれを了承した。

(4) 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、腎移植における拒絶反応の抑制を目的に小児に対して本剤を投与した際の安全性について、「(2) 添付文書（案）について」の項に記載したように、成人に比べて小児で特定の副作用の発現頻度が高くなる可能性はあるものの、既承認の適応症における安全性プロファイルと比べて新たに注意すべき事象はないと考えられることから、本剤の安全性プロファイルを理解した上で患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本剤の使用に特段の問題が生じる可能性は低いと考える。

したがって、現時点では、製造販売後調査等を行って迅速かつ重点的に情報を収集する必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査等を実施することで差し支えないと判断した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 23 年 4 月 27 日 薬食審査発 0427 第 11 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

IV. 総合評価

平成 23 年 4 月 27 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ミコフェノール酸 モフェチル（腎移植における拒絶反応の抑制の小児適応の追加）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果、用法・用量を以下のように整備し、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)
○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
(変更なし)

[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 1,500mg 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/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。
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。

(下線部追加)