

## 審査報告書

令和3年4月28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] ①セルセプトカプセル 250、②同懸濁用散 31.8%、③ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250 mg 「ファイザー」
- [一般名] ミコフェノール酸 モフェチル
- [申請者] ①②中外製薬株式会社、③マイラン製薬株式会社
- [申請年月日] ①②令和3年2月5日、③令和3年2月25日
- [剤形・含量] ①③1カプセル中にミコフェノール酸 モフェチル 250 mg を含有するカプセル剤  
②1g 中にミコフェノール酸 モフェチル 318 mg を含有する散剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(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」(令和3年1月27日付け薬生薬審発0127第4号)に基づく申請  
「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日付け薬食審査発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]

別紙のとおり、令和3年1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 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制に対する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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [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、脾移植
- ループス腎炎

## ○造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

(下線部追加)

### [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 1,500 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

成人：通常、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。

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 300～600 mg/m<sup>2</sup>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 2,000 mg 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 500～1,500 mg 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 250～1,000 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。

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 150～600 mg/m<sup>2</sup>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 2,000 mg を上限とする。

#### 4. 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制の場合

成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 250～1,500 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が、1日 3,000 mg を上限とし、1日3回食後経口投与することもできる。

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 300～600 mg/m<sup>2</sup>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 2,000 mg を上限とする。

(下線部追加)

### [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。

## 審査報告

令和3年4月28日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] ①セルセプトカプセル 250、②同懸濁用散 31.8%、③ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250 mg 「ファイザー」
- [一般名] ミコフェノール酸 モフェチル
- [申請者] ①②中外製薬株式会社、③マイラン製薬株式会社
- [申請年月日] ①②令和3年2月5日、③令和3年2月25日
- [剤形・含量] ①③1カプセル中にミコフェノール酸 モフェチル 250 mg を含有するカプセル剤  
②1g 中にミコフェノール酸 モフェチル 318 mg を含有する散剤

## [申請時の効能・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
- ループス腎炎
- 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

(下線部追加)

## [申請時の用法・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  
成人：通常、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。  
小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 300~600 mg/m<sup>2</sup> 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 2,000 mg 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 500～1,500 mg 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 250～1,000 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。

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 150～600 mg/m<sup>2</sup> 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 2,000 mg を上限とする。

### 4. 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制の場合

成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 250～1,500 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が、1日 3,000 mg を上限とし、1日3回食後経口投与することもできる。

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 300～600 mg/m<sup>2</sup> 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 2,000 mg を上限とする。

(下線部追加)

## [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	3
3. 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 .....	4
4. 総合評価 .....	4

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ミコフェノール酸 モフェチル（本薬）は活性体であるミコフェノール酸のプロドラッグであり、ミコフェノール酸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。本薬は本邦において、1999年9月に腎移植後の難治性拒絶反応の治療に係る効能・効果で承認されて以降、腎移植、心移植、肝移植、肺移植及び脾移植における拒絶反応の抑制、並びにループス腎炎に係る効能・効果で承認されている。

造血幹細胞移植における移植片対宿主病（GVHD）は、移植関連死の主要な一因である。欧米等6カ国（米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州）において本薬はGVHDに係る効能・効果では承認されていないものの、海外の診療ガイドライン（Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice<sup>1)</sup>）において、GVHDの予防に対して本薬の経口投与は標準的療法に位置付けられており、GVHDの治療に対しても二次治療の選択肢の一つとして記載されている。また、成人の造血幹細胞移植患者を対象とした国内の臨床試験において、本薬の経口投与によるGVHDの予防及び急性／慢性GVHDの治療に対する有用性が報告され、成人及び小児を対象とした本薬の国内使用実態調査において、GVHDの予防及び急性／慢性GVHDの治療に対する本薬の使用実態が確認されている。国内の診療ガイドライン（造血細胞移植ガイドライン GVHD 第4版<sup>2)</sup>）において、GVHDの予防及び急性／慢性GVHDの治療に対する選択肢の一つとして本薬の経口投与が記載されている。

このような状況を踏まえ、一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会から、本薬のGVHDに係る効能追加の開発要望が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（検討会議）において医療上の必要性が高いと判断され開発要請が行われた。その後、検討会議において「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 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制」（公知申請の該当性報告書）が取りまとめられた。当該報告書に基づき、令和3年1月27日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて事前評価が行われ、GVHDに係る効能・効果及び用法・用量の追加に関して公知申請を行って差し支えないと判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和3年1月27日付け薬生薬審発0127第4号）及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付け厚生労働省医薬食品局総務課、審査管理課及び安全対策課事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での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日付け薬食審査発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まとめた。

## 2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請では新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取りまとめられた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

<sup>1)</sup> European Group for Blood and Marrow Transplantation 及び the European LeukemiaNet により共同で策定された。

<sup>2)</sup> 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会により策定された。なお、学会名称が2021年4月1日付けで「一般社団法人日本造血細胞移植学会」から「一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会」に変更されている。

## 2.R 機構における審査の概略

### 2.R.1 効能・効果及び用法・用量について

機構は、令和3年1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事前評価の結果を踏まえ、申請効能・効果及び用法・用量は妥当と判断した。

### 2.R.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表1）の変更は現時点では不要であり、重要な特定されたリスクのうち「先天性奇形、流産」に対して実施中の追加のリスク最小化活動（表2）を継続して実施することが適切と判断した。

表1 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"><li>・先天性奇形、流産</li><li>・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</li><li>・感染症（進行性多巣性白質脳症（PML）、BKウイルス腎症を含む）</li><li>・消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔、イレウス</li><li>・重度の下痢</li><li>・アレルギー反応</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）</li><li>・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</li></ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表2 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
該当なし	<ul style="list-style-type: none"><li>・医療従事者向け資材の作成と提供</li><li>・患者向け資材の作成と提供</li></ul>

## 3. 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」（令和3年1月27日付け薬生薬審発0127第4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。

## 4. 総合評価

令和3年1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公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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
- ループス腎炎
- 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制

(下線部追加)

[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

成人：通常、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。

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 300～600 mg/m<sup>2</sup> 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 2,000 mg 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 500～1,500 mg 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 250～1,000 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。

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 150～600 mg/m<sup>2</sup> 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 2,000 mg を上限とする。

4. 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制の場合

成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 250～1,500 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が、1日 3,000 mg を上限とし、1日3回食後経口投与することもできる。

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 300～600 mg/m<sup>2</sup> 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 2,000 mg を上限とする。

(下線部追加)

[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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
GVHD	Graft-versus-host disease	移植片対宿主病
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の該当性 報告書	—	「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 造血幹細胞移植における移植片対宿主病 の抑制」
本薬	—	ミコフェノール酸 モフェチル