

**医薬品インタビューフォーム**

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

**免疫抑制剤**

ミコフェノール酸 モフェチルカプセル

ミコフェノール酸モフェチルカプセル250mg「NIG」

Mycophenolate Mofetil Capsules

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| 剤形                              | 硬カプセル剤  |
| 製剤の規制区分                         | 劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup><br>注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  |
| 規格・含量                           | 1カプセル中：ミコフェノール酸 モフェチル 250.0mg 含有  |
| 一般名                             | 和名：ミコフェノール酸 モフェチル<br>洋名：Mycophenolate Mofetil   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・販売開始<br>年月日 | 製造販売承認：2013年 8月15日<br>薬価基準収載：2022年 8月18日<br>販売開始：2013年12月13日  |
| 開発・製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名        | 販売：武田薬品工業株式会社<br>発売元：日医工株式会社<br>製造販売元：日医工岐阜工場株式会社   |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |   |
| 問い合わせ窓口                         | 日医工株式会社 お客様サポートセンター<br>TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948<br>医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a> |

本IFは2022年11月改訂（第1版、効能変更、用法及び用量変更）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

## 目 次

|                              |           |                                       |           |
|------------------------------|-----------|---------------------------------------|-----------|
| <b>I. 概要に関する項目</b> .....     | <b>1</b>  | <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....           | <b>14</b> |
| 1. 開発の経緯.....                | 1         | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...              | 14        |
| 2. 製品の治療学的特性.....            | 1         | 2. 薬理作用.....                          | 14        |
| 3. 製品の製剤学的特性.....            | 1         | <b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....          | <b>15</b> |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性.....      | 1         | 1. 血中濃度の推移.....                       | 15        |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....    | 1         | 2. 薬物速度論的パラメータ.....                   | 16        |
| 6. RMP の概要.....              | 2         | 3. 母集団（ポピュレーション）解析.....               | 16        |
| <b>II. 名称に関する項目</b> .....    | <b>3</b>  | 4. 吸収.....                            | 16        |
| 1. 販売名.....                  | 3         | 5. 分布.....                            | 16        |
| 2. 一般名.....                  | 3         | 6. 代謝.....                            | 17        |
| 3. 構造式又は示性式.....             | 3         | 7. 排泄.....                            | 17        |
| 4. 分子式及び分子量.....             | 3         | 8. トランスポーターに関する情報.....                | 17        |
| 5. 化学名（命名法）又は本質.....         | 3         | 9. 透析等による除去率.....                     | 17        |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....       | 3         | 10. 特定の背景を有する患者.....                  | 18        |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b> ..... | <b>4</b>  | 11. その他.....                          | 19        |
| 1. 物理化学的性質.....              | 4         | <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..... | <b>20</b> |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性.....    | 4         | 1. 警告内容とその理由.....                     | 20        |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法.....       | 4         | 2. 禁忌内容とその理由.....                     | 20        |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b> .....    | <b>5</b>  | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...             | 20        |
| 1. 剤形.....                   | 5         | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...             | 20        |
| 2. 製剤の組成.....                | 5         | 5. 重要な基本的注意とその理由.....                 | 21        |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量.....         | 5         | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....             | 22        |
| 4. 力価.....                   | 5         | 7. 相互作用.....                          | 25        |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物.....        | 5         | 8. 副作用.....                           | 29        |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性.....      | 6         | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....                  | 31        |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性.....         | 7         | 10. 過量投与.....                         | 31        |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....    | 7         | 11. 適用上の注意.....                       | 32        |
| 9. 溶出性.....                  | 7         | 12. その他の注意.....                       | 32        |
| 10. 容器・包装.....               | 9         | <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....          | <b>33</b> |
| 11. 別途提供される資材類.....          | 9         | 1. 薬理試験.....                          | 33        |
| 12. その他.....                 | 9         | 2. 毒性試験.....                          | 33        |
| <b>V. 治療に関する項目</b> .....     | <b>10</b> | <b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....           | <b>34</b> |
| 1. 効能又は効果.....               | 10        | 1. 規制区分.....                          | 34        |
| 2. 効能又は効果に関連する注意.....        | 10        | 2. 有効期間.....                          | 34        |
| 3. 用法及び用量.....               | 10        | 3. 包装状態での貯法.....                      | 34        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意.....        | 11        | 4. 取扱い上の注意点.....                      | 34        |
| 5. 臨床成績.....                 | 11        | 5. 患者向け資材.....                        | 34        |

## 略語表

|               |  |           |
|---------------|--|-----------|
| 6.            | 同一成分・同効薬.....                              | 34        |
| 7.            | 国際誕生年月日 .....                              | 34        |
| 8.            | 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準<br>収載年月日、販売開始年月日..... | 34        |
| 9.            | 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等<br>の年月日及びその内容.....    | 34        |
| 10.           | 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその<br>内容.....            | 34        |
| 11.           | 再審査期間 .....                                | 35        |
| 12.           | 投薬期間制限に関する情報.....                          | 35        |
| 13.           | 各種コード .....                                | 35        |
| 14.           | 保険給付上の注意 .....                             | 35        |
| <b>X I.</b>   | <b>文献</b> .....                            | <b>36</b> |
| 1.            | 引用文献 .....                                 | 36        |
| 2.            | その他の参考文献.....                              | 37        |
| <b>X II.</b>  | <b>参考資料</b> .....                          | <b>38</b> |
| 1.            | 主な外国での発売状況.....                            | 38        |
| 2.            | 海外における臨床支援情報 .....                         | 40        |
| <b>X III.</b> | <b>備考</b> .....                            | <b>41</b> |
| 1.            | 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ<br>たつての参考情報.....      | 41        |
| 2.            | その他の関連資料.....                              | 42        |

| 略語               | 略語内容                   |
|------------------|------------------------|
| AUC              | 血中濃度 - 時間曲線下面積         |
| Cmax             | 最高血中濃度                 |
| Cmin             | 最小血中濃度                 |
| Tmax             | 最高血中濃度到達時間             |
| t <sub>1/2</sub> | 消失半減期                  |
| S.D.             | 標準偏差                   |
| MPA              | ミコフェノール酸               |
| MPAG             | ミコフェノール酸のグルクロン酸抱<br>合体 |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤はミコフェノール酸 モフェチルを有効成分とする免疫抑制剤である。

「ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250mg「テバ」」は、武田テバファーマ株式会社（旧テバ製薬株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2013年8月15日に承認を取得し、2013年12月13日に販売を開始した。（薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき承認申請）

2014年3月10日、「心移植、肝移植、肺移植、脾移植」における拒絶反応の抑制に関して、効能又は効果、用法及び用量の追加承認を取得した。

また、薬事・食品衛生審議会 医薬品第一部会の『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（ループス腎炎）』に関する事前評価に基づき公知申請を行い、2016年5月13日、「ループス腎炎」の効能又は効果、用法及び用量の追加承認を取得した。

2022年8月1日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「テバ」から「NIG」に変更した。

2022年8月18日に薬価収載され、日医工株式会社が販売することとなった。

2022年11月30日、「造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制」の効能又は効果、用法及び用量の追加承認を取得した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤はミコフェノール酸 モフェチルを有効成分とする免疫抑制剤である。
- (2) 重大な副作用（頻度不明）として、感染症、進行性多巣性白質脳症（PML）、BK ウイルス腎症、血液障害、悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）、消化管障害、重度の下痢、アシドーシス、低酸素症、糖尿病、脱水症、血栓症、重度の腎障害、心障害、肝機能障害、黄疸、肺水腫、無呼吸、気胸、痙攣、錯乱、幻覚、精神病、アレルギー反応、難聴が報告されている。

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) PTP シートはピッチコントロールを行い、1カプセルごとに成分名、含量、屋号を表示した。
- (2) PTP シートに「免疫抑制剤」と表示した。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|--------------------------|----|----------|
| RMP                      | 無  |          |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料  | 無  |          |
| 最適使用推進ガイドライン             | 無  |          |
| 保険適用上の留意事項通知             | 無  |          |

注）公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性及び安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

## **5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項**

### **(1) 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。

### **(2) 流通・使用上の制限事項**

該当しない

## **6. RMP の概要**

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250mg 「NIG」

#### (2) 洋名

Mycophenolate Mofetil Capsules

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ミコフェノール酸 モフェチル (JAN)

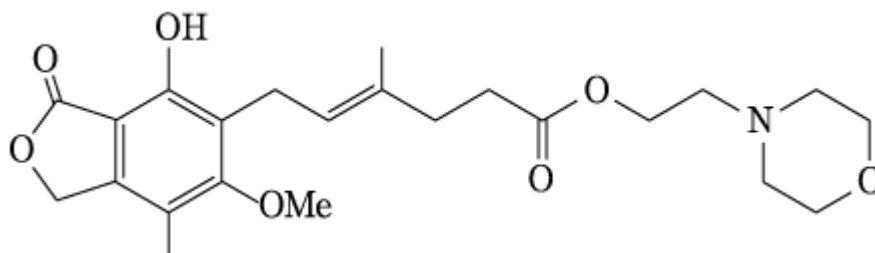
#### (2) 洋名 (命名法)

Mycophenolate Mofetil (JAN)

#### (3) ステム (stem)

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub>

分子量：433.49

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

2-Morpholinyl(*E*)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl)-4-methyl-4-hexenoate (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略名：MMF



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

該当資料なし

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：94～98℃

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### (1) 確認試験法

###### 1) 紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液につき、吸収スペクトルを測定するとき、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルまたはミコフェノール酸モフェチル標準物質のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

###### 2) 赤外吸収スペクトル測定法

ATR 法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルまたはミコフェノール酸モフェチル標準物質のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

##### (2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：水、アセトニトリル、トリエチルアミン、リン酸混液

#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別

硬カプセル剤

###### (2) 製剤の外観及び性状

|                |   |        |
|----------------|---|--------|
| 販売名            | ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250mg 「NIG」   |        |
| 色・剤形           | 本体部が淡赤褐色、キャップ部が淡青色、内容物が白色～微黄白色の粉末又は塊を含む粉末の硬カプセル剤                                  |        |
| 外形             |  | 1号カプセル |
| 質量             | 370mg   |        |
| 識別コード<br>(PTP) | NIG MMF250  |        |

###### (3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

###### (4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

###### (5) その他

該当記載事項なし

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

|      |  |
|------|--|
| 販売名  | ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250mg 「NIG」  |
| 有効成分 | 1カプセル中：ミコフェノール酸 モフェチル 250.0mg  |
| 添加剤  | クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、部分アルファー化デンプン、ポビドン<br>(カプセル本体) 酸化チタン、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、食用青色 2号、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄 |

###### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

###### (3) 熱量

該当資料なし

##### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

##### 4. 力価

該当しない

##### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

### (1) 加速試験

◇加速試験 40℃・75%RH 遮光 [PTP包装]

| 試験項目<br>＜規格＞  | 保存期間    |             |
|---|---------|-------------|
|   | 開始時     | 6 ヶ月        |
| 性状<br>＜本体部が淡赤褐色で、キャップ部が淡青色の硬カプセル剤。内容物は白色～微黄白色の粉末又は塊を含む粉末＞ | 適合      | 適合          |
| 純度試験<br>＜※1＞  | 適合      | 適合          |
| 溶出性 (%)<br>＜20 分、80%以上＞                                   | 101～104 | 96～105      |
| 含量 (%) ※2<br>＜96.0～104.0%＞                                | —       | 99.2±0.25※3 |

※1：ミコフェノール酸：0.6%以下、個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.8%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：平均値±標準偏差 (SD)

—：未実施

### (2) 長期保存試験

試験報告日：2022/3/15

◇長期保存試験 25℃・60%RH [PTP包装]

| 試験項目<br>＜規格＞  | ロット<br>番号 | 保存期間               |                    |                    |                    |
|---|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|   |           | 開始時                | 12 ヶ月              | 24 ヶ月              | 36 ヶ月              |
| 性状<br>＜本体部が淡赤褐色で、キャップ部が淡青色の硬カプセル剤。内容物は白色～微黄白色の粉末又は塊を含む粉末＞ | EP1215    | 適合                 | 適合                 | 適合                 | 適合                 |
| 純度試験<br>＜※1＞  | EP1215    | 適合                 | 適合                 | 適合                 | 適合                 |
| 溶出性 (%) n=6<br>＜20 分、80%以上＞                               | EP1215    | 96.242～<br>101.473 | 95.135～<br>100.337 | 94.159～<br>101.853 | 95.662～<br>103.507 |
| 含量 (%) ※2<br>＜96.0～104.0%＞                                | EP1215    | 99.51              | 100.29             | 99.48              | 100.45             |

※1：ミコフェノール酸：0.6%以下、個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.8%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

(3) 苛酷安定性試験

◇温度苛酷条件 (40°C±2°C) [褐色ガラス瓶・気密]

| 試験項目<br>＜規格＞  | 保存期間                                     |  |
|---|--|--|
|   | 開始時                                      | 3 ヶ月                                     |
| 性状<br>＜本体部が淡赤褐色で、キャップ部が淡青色の硬カプセル剤。内容物は白色～微黄白色の粉末又は塊を含む粉末＞ | 本体部が淡赤褐色で、キャップ部が淡青色の硬カプセル剤。内容物は白色の塊を含む粉末 | 本体部が淡赤褐色で、キャップ部が淡青色の硬カプセル剤。内容物は白色の塊を含む粉末 |
| 溶出性 (%)<br>＜20 分、80%以上＞                                   | 94～103                                   | 92～103                                   |
| 残存率 (%)   | 100                                      | 99                                       |

◇湿度苛酷条件 (30°C±2°C、75%RH±5%RH) [褐色ガラス瓶・開放]

| 試験項目<br>＜規格＞  | 保存期間                                     |  |
|---|--|--|
|   | 開始時                                      | 3 ヶ月                                     |
| 性状<br>＜本体部が淡赤褐色で、キャップ部が淡青色の硬カプセル剤。内容物は白色～微黄白色の粉末又は塊を含む粉末＞ | 本体部が淡赤褐色で、キャップ部が淡青色の硬カプセル剤。内容物は白色の塊を含む粉末 | 本体部が淡赤褐色で、キャップ部が淡青色の硬カプセル剤。内容物は白色の塊を含む粉末 |
| 溶出性 (%)<br>＜20 分、80%以上＞                                   | 94～103                                   | 93～105                                   |
| 残存率 (%)   | 100                                      | 100                                      |

◇光苛酷条件 (30°C±2°C、75%RH±5%RH) [透明 PTP]

| 試験項目<br>＜規格＞  | 総曝光量                                     |  |
|---|--|--|
|   | 開始時                                      | 60 万 Lx・hr                               |
| 性状<br>＜本体部が淡赤褐色で、キャップ部が淡青色の硬カプセル剤。内容物は白色～微黄白色の粉末又は塊を含む粉末＞ | 本体部が淡赤褐色で、キャップ部が淡青色の硬カプセル剤。内容物は白色の塊を含む粉末 | 本体部が淡赤褐色で、キャップ部が淡青色の硬カプセル剤。内容物は白色の塊を含む粉末 |
| 溶出性 (%)<br>＜20 分、80%以上＞                                   | 94～103                                   | 95～104                                   |
| 残存率 (%)   | 100                                      | 98                                       |

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 9. 溶出性<sup>2)</sup>

＜ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250mg「NIG」＞

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

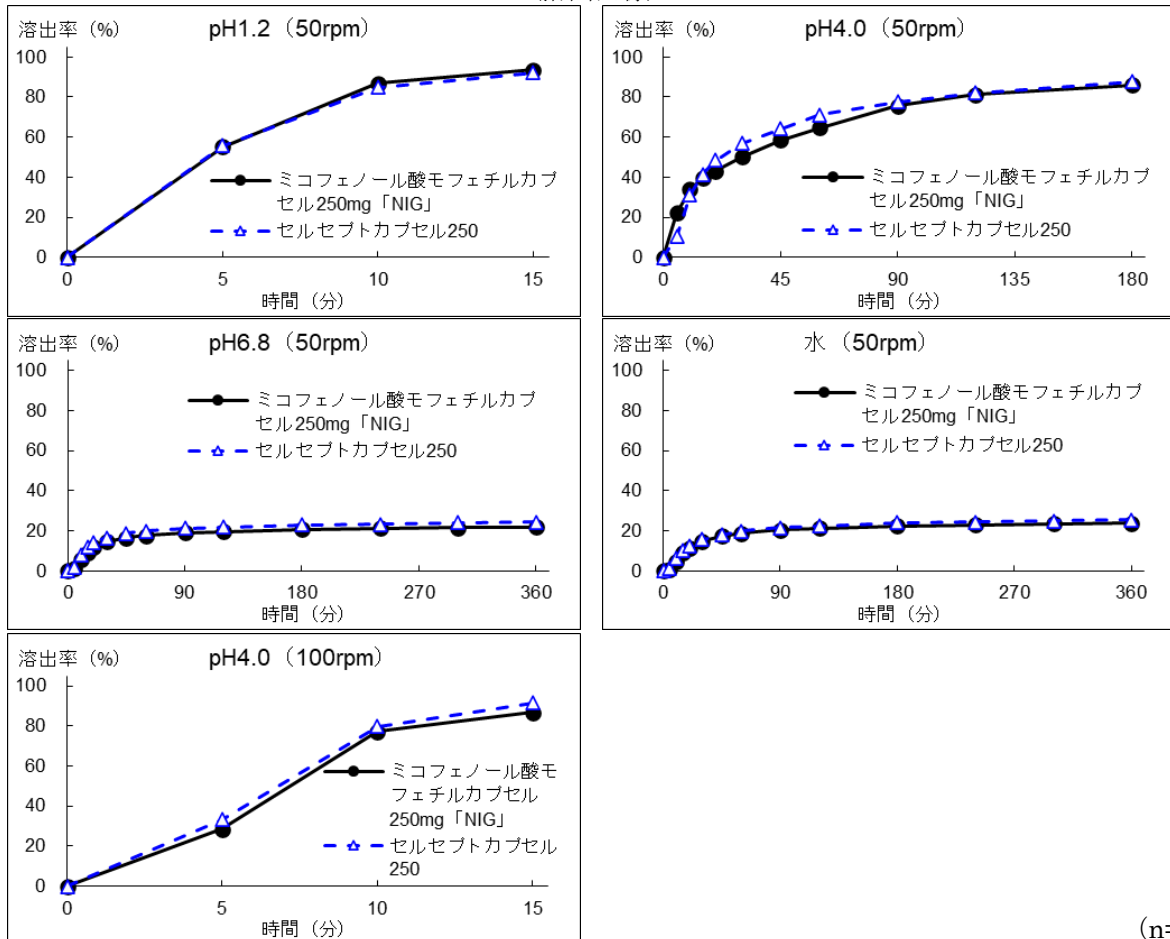
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）、100rpm（pH4.0）

[判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH4.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。
- ・ pH4.0（100rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（セルセプトカプセル 250）と比較した結果、上記全ての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

**10. 容器・包装**

**(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報**

該当しない

**(2) 包装**

100 カプセル [10 カプセル (PTP) ×10]

**(3) 予備容量**

該当しない

**(4) 容器の材質**

ポリクロロトリフルオロエチレン・ポリ塩化ビニル多層フィルム、アルミニウム箔

**11. 別途提供される資材類**

該当しない

**12. その他**

## V. 治療に関する項目

### 1. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5.効能又は効果に関連する注意

##### 〈ループス腎炎〉

診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

(解説)

ループス腎炎については、海外ガイドライン、国内ステートメントなど最新の診療ガイドライン等を参考に、臨床症状や検査所見から本剤の投与が適切と判断される患者を投与対象とすること。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 〈腎移植〉

#### ○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/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2,000mgを上限とする。

##### 〈心移植、肝移植、肺移植、脾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。

##### 〈ループス腎炎〉

成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回250～1,000mg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150～600mg/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2,000mgを上限とする。

##### 〈造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制〉

成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回250～1,500mg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が、1日3,000mg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300～600mg/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2,000mgを上限とする。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

###### 〈効能共通〉

7.1 重度の慢性腎不全患者（糸球体濾過率（GFR）が 25mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満）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。  
[9.2.1、16.6.2 参照]

###### 〈ループス腎炎〉

7.2 本剤の投与開始時には原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

（解説）

7.1 糸球体濾過率（GFR）が 25mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の患者においては、本来尿中に排泄される MPAG（本剤の活性代謝物のグルクロン酸抱合体）の血中濃度が高くなるおそれがあるため設定した。

7.2 欧米のガイドラインでは、本剤の投与開始時はステロイドと併用し、その後、ステロイドは漸減することが推奨されており、国内ステートメントにおいても「原則としてステロイドに併用する」と記載されていることから、設定した。

#### 5. 臨床成績

##### （1）臨床データパッケージ

該当資料なし

##### （2）臨床薬理試験

該当資料なし

##### （3）用量反応探索試験

###### 〈腎移植後の難治性拒絶反応の治療〉

###### 17.1.1 国内第Ⅱ相試験

腎移植後の難治性拒絶反応患者 41 例に対して、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 週間経口投与したときの治療効果を検討した国内臨床試験において、有効性評価対象症例 26 例の成績概要は以下のとおりであった<sup>3)</sup>。

難治性拒絶反応に対する治療効果 症例数 (%)

| 著効        | 有効       | やや有効     | 無効       | 計  |
|-----------|----------|----------|----------|----|
| 12 (46.2) | 6 (23.1) | 3 (11.5) | 5 (19.2) | 26 |
| 18 (69.2) |          | 8 (30.8) |          |    |

拒絶反応再発率 症例数 (%)

| 再発なし      | 再発あり     |
|-----------|----------|
| 22 (84.6) | 4 (15.4) |

移植腎生着率 症例数 (%)

| 生着        | 機能廃絶     |
|-----------|----------|
| 23 (88.5) | 3 (11.5) |



#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### 〈腎移植における拒絶反応の抑制〉

###### 17.1.3 国内第Ⅲ相試験 (成人)

腎移植後の患者 136 例に対して、シクロスポリン及びステロイド併用下にミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 1,000mg 又は 1,500mg を 1 日 2 回 24 週間経口投与したときの拒絶反応抑制効果を検討した二重盲検比較試験において、有効性評価対象症例 125 例の成績は以下のとおりであった<sup>4)</sup>。

急性拒絶反応の発現率 症例数 (%)

| 1 回投与量  | 急性拒絶反応の発現例数 (%) | 投与例数 |
|---------|-----------------|------|
| 1,000mg | 22 (34.9)       | 63   |
| 1,500mg | 17 (27.4)       | 62   |

生存率 症例数 (%)

| 1 回投与量  | 生存例数 (%)  |
|---------|-----------|
| 1,000mg | 63 (100)  |
| 1,500mg | 61 (98.4) |

移植腎生着率 症例数 (%)

| 1 回投与量  | 生着例数 (%)  |
|---------|-----------|
| 1,000mg | 62 (98.4) |
| 1,500mg | 58 (93.5) |

##### 〈腎移植後の難治性拒絶反応の治療〉

###### 17.1.2 海外第 I / II 相試験

腎移植後の難治性拒絶反応患者 77 例に対して、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 8 週間経口投与したときの治療効果を検討した米国での第 I / II 相臨床試験成績をもとに、投与前の血清クレアチニン値が 5.0mg/dL 以上群と 5.0mg/dL 未満群の 2 群で層別解析した結果、完全寛解例数は以下のとおりであった<sup>5)</sup> (外国人データ)。

投与開始前血清クレアチニン値による治療効果 症例数 (%)

| ≥ 5.0mg/dL  | < 5.0mg/dL   | 計            |
|-------------|--------------|--------------|
| 7/13 (53.8) | 45/64 (70.3) | 52/77 (67.5) |

##### 〈心移植における拒絶反応の抑制〉

###### 17.1.5 海外第Ⅲ相試験

心移植後患者 578 例を対象とした二重盲検比較試験において、シクロスポリン及びステロイド併用下でミコフェノール酸 モフェチル (MMF ; 1 回 1,500mg を 1 日 2 回経口投与) あるいはアザチオプリン (AZA ; 1.5~3.0mg/kg/日の経口投与) を投与したときの有効性に関する成績は以下のとおりであった<sup>6)</sup> (外国人データ)。

有効性に関する成績

| 評価項目   | MMF 群<br>n=289 | AZA 群<br>n=289 |
|--|----------------|----------------|
| 移植後 6 カ月間における心行動態に影響を伴った拒絶反応の発現例数 (死亡又は再移植を含む) (%) | 92 (31.8)      | 100 (34.6)     |
| 移植後 1 年以内に死亡又は再移植した例数 (%)                          | 18 (6.2)       | 33 (11.4)      |

## 〈肝移植における拒絶反応の抑制〉

### 17.1.6 海外第Ⅲ相試験

肝移植後患者 565 例を対象とした二重盲検比較試験において、シクロスポリン及びステロイド併用下でミコフェノール酸 モフェチル (MMF ; 1 回 1,500mg を 1 日 2 回経口投与) あるいはアザチオプリン (AZA ; 1.0~2.0mg/kg/日の経口投与) を投与したときの有効性に関する成績は以下のとおりであった<sup>7)</sup> (外国人データ)。

有効性に関する成績

| 評価項目   | MMF 群<br>n=278 | AZA 群<br>n=287 |
|--|----------------|----------------|
| 移植後 6 カ月間に生検により確認され、治療を受けた拒絶反応の発現例数 (死亡又は再移植を含む) (%) | 106 (38.1)     | 137 (47.7)     |
| 移植後 1 年以内に死亡又は再移植した例数 (%)                            | 39 (14.0)      | 42 (14.6)      |

## 〈肺移植における拒絶反応の抑制〉

### 17.1.7 海外成績

肺移植患者における拒絶反応の抑制効果が認められている<sup>8)~10)</sup> (外国人データ)。

## 〈膵移植における拒絶反応の抑制〉

### 17.1.8 海外成績

膵移植 (膵腎同時移植) 患者における拒絶反応の抑制効果が認められている<sup>11)~18)</sup> (外国人データ)。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 患者・病態別試験

#### 〈腎移植における拒絶反応の抑制〉

##### 17.1.4 国内臨床試験 (小児)

小児腎移植患者 25 例 (2~17 歳) に対して、他の免疫抑制剤との併用下でミコフェノール酸 モフェチルとして 1 回 300~600mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回経口投与したときの拒絶反応抑制効果を検討した臨床試験において、腎移植後 6 カ月の拒絶反応発現率は 24.0% (6/25 例)、腎移植後 1 年の生存率及び生着率はいずれも 100.0% (25/25 例) であった<sup>19)</sup>。

副作用は 25 例中 16 例 (64.0%) に 30 件発現し、主な副作用は、サイトメガロウイルス血症 9 件、サイトメガロウイルス感染 4 件、下痢 3 件等であった。

### (6) 治療的使用

該当資料なし

#### 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

### (7) その他

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アザチオプリン、ミゾリビン等の核酸合成阻害薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ミコフェノール酸 モフェチルは、生体内で速やかに MPA に加水分解される。MPA は、*de novo* 系、salvage 系 2 つのプリン合成経路の内、*de novo* 経路の律速酵素であるイノシンモノホスフェイト脱水素酵素を不競合的、可逆的かつ特異的に阻害することにより、GTP、デオキシ GTP を枯渇させ、DNA 合成を抑制する<sup>20)~23)</sup>。T、B リンパ球細胞は核酸合成を主として *de novo* 系に依存するのに対して、免疫系以外の細胞は *de novo*、salvage 両系に依存している<sup>20)、24)</sup>。MPA は salvage 系酵素には影響しないため、結果的にリンパ球細胞の増殖を選択的に抑制し、臓器移植後に発症する拒絶反応の形成不全を誘導する<sup>20)~21)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2 免疫薬理作用

###### 18.2.1 *in vitro* 試験

ヒトリンパ球系細胞株の増殖、マイトジェン刺激したヒト末梢血リンパ球及び脾臓 B リンパ球の増殖や抗体産生、並びにヒトリンパ球の混合リンパ球反応を強力に抑制した<sup>23)、25)、26)</sup>。一方、ヒト線維芽細胞、臍帯内皮細胞の増殖抑制は軽度であった<sup>23)</sup>。

###### 18.2.2 *in vivo* 試験

マウス細胞傷害性 T リンパ球の誘導抑制、感作マウス及びラット脾臓の抗体産生抑制、脾臓摘出ラットの血中自然抗体産生能低下、感作マウスリンパ節、脾臓の DNA 合成の特異的抑制を示した<sup>26)~29)</sup>。

##### 18.3 移植免疫抑制作用

動物の同種臓器移植において、進行性急性拒絶反応の改善を認めた（イヌ腎臓、ラット心臓・小腸）。また、急性拒絶反応を抑制し、移植臓器片の生着・生存期間を延長させ、他剤との併用投与により免疫抑制作用を増強した（イヌ腎臓・肝臓、ラット心臓・小腸、マウス脾臓）<sup>30)~37)</sup>。さらに、ラット脈管炎モデルでの冠状動脈炎、内膜増殖・肥厚を抑制した<sup>38)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 16.1.1 腎移植患者

腎移植患者にミコフェノール酸 モフェチルとして1回 500~2,000mg<sup>注1)</sup>を1日2回反復経口投与したとき、投与開始3週目における活性代謝物ミコフェノール酸 (MPA) の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCに用量比例性が認められた<sup>39)、40)</sup>。

反復経口投与3週目におけるMPAの薬物動態パラメータ

| 投与量<br>(mg)                | AUC <sub>0-12h</sub><br>( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ ) | Cmax<br>( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) | Cmin<br>( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) |
|----------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 500 (n=9)                  | 18.4±3.16   | 4.7±2.4                             | 0.56±0.23                           |
| 1,000 (n=5)                | 48.8±16.4   | 12.6±5.2                            | 1.95±0.99                           |
| 1,500 (n=5)                | 57.8±21.3   | 11.8±2.7                            | 1.99±2.01                           |
| 2,000 (n=4) <sup>注1)</sup> | 80.6±16.7   | 19.3±5.2                            | 2.61±0.91                           |

平均値±SD、n；症例数

注1) 本剤の腎移植における承認最大用量は1回1,500mgを1日2回12時間毎に食後経口投与である。

##### 16.1.2 健康成人

健康成人12例にミコフェノール酸 モフェチルとして1,000mgを単回経口投与したときの血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>41)</sup>(外国人データ)。

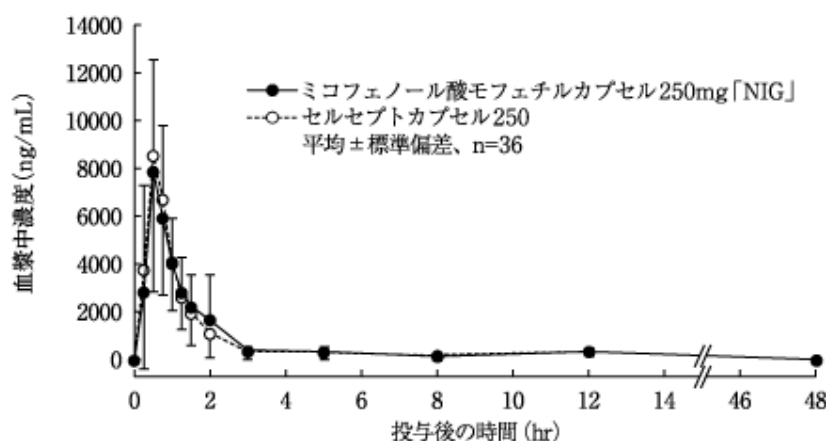
|     | Tmax<br>(hr) | Cmax<br>( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>0-∞</sub><br>( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ ) |
|-----|--------------|-------------------------------------|--------------------------|---|
| MPA | 0.726±0.443  | 24.0±11.9                           | 15.8±8.40                | 57.9±16.4   |

平均値±SD

##### 16.1.3 生物学的同等性試験

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)

ミコフェノール酸モフェチルカプセル250mg「NIG」とセルセプトカプセル250を、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル(ミコフェノール酸 モフェチルとして250mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中活性代謝物(ミコフェノール酸)濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>42)</sup>。



薬物動態パラメータ

|                                   | 投与量<br>(mg) | AUC <sub>0-48</sub><br>(ng・hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| ミコフェノール酸モフェチル<br>カプセル 250mg 「NIG」 | 250         | 15948±3838                        | 9492±3710       | 0.8±0.5      | 19.5±17.8                |
| セルセプトカプセル 250                     | 250         | 16239±3324                        | 9779±3319       | 0.7±0.4      | 17.9±11.5                |

(平均±標準偏差、n=36)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

**(3) 中毒域**

該当資料なし

**(4) 食事・併用薬の影響**

(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

**2. 薬物速度論的パラメータ**

**(1) 解析方法**

該当資料なし

**(2) 吸収速度定数**

該当資料なし

**(3) 消失速度定数**

該当資料なし

**(4) クリアランス**

該当資料なし

**(5) 分布容積**

該当資料なし

**(6) その他**

該当資料なし

**3. 母集団 (ポピュレーション) 解析**

**(1) 解析方法**

該当資料なし

**(2) パラメータ変動要因**

該当資料なし

**4. 吸収**

<sup>14</sup>C-ミコフェノール酸 モフェチル 5mg/kg を経口投与した雄ラットから投与後 1 時間までに排泄された胆汁を別の雄ラットに経口投与したところ、胆汁中に排泄された放射能の約 85%が再吸収された<sup>43)</sup>。

**5. 分布**

**(1) 血液-脳関門通過性**

該当資料なし

**(2) 血液-胎盤関門通過性**

(「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照)

### (3) 乳汁への移行性

<sup>14</sup>C-ミコフェノール酸 モフェチル 6mg/kg を授乳ラットに単回経口投与したところ、投与後 24 時間までの乳汁中放射能の AUC は血漿中放射能の AUC の 19%であった。また、乳汁中には未変化体は認められず主代謝物は MPA 及び MPAG であった<sup>44)</sup>。[9.6 参照]

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### (6) 血漿蛋白結合率

MPA の血漿蛋白結合率は、0.3~200  $\mu$ g/mL の濃度範囲では 97~98%であり、そのうち約 96%が血清アルブミンへの結合であった<sup>45)</sup> (*in vitro*) (外国人データ)。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ミコフェノール酸 モフェチルは投与後速やかにヒトの消化管粘膜、肝臓、血液で MPA と非活性代謝物ヒドロキシエチルモルフォリン (HEM) に加水分解される<sup>46)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

MPA 由来の代謝物については、健康成人 4 例に <sup>14</sup>C-ミコフェノール酸 モフェチルを 1,000mg 単回経口投与したとき、投与後 72 時間までに約 90%が尿中に、約 5%が糞中に排泄された。このうち尿中排泄物の 96.3%は MPA のグルクロン酸抱合体 (MPAG) であった。HEM 由来の代謝物は、投与後 24 時間までに約 92.1%が尿中に排泄され、主代謝物としては HEM の酸化反応生成物カルボキシメチルモルフォリンであった<sup>47)</sup> (外国人データ)。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 小児腎移植患者での薬物動態

小児腎移植患者（2～17歳）にミコフェノール酸 モフェチルとして1回300～600mg/m<sup>2</sup>を1日2回反復経口投与した時の投与3カ月目における血漿中のMPAの薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。なお、試験全期間（12カ月）における平均投与量は655.0mg/m<sup>2</sup>/日であった<sup>19)</sup>。

反復経口投与3カ月目におけるMPAの薬物動態パラメータ

| 年齢範囲<br>(例数) | Tmax<br>(hr) | Cmax<br>( $\mu$ g/mL) | AUC <sub>0-12h</sub><br>( $\mu$ g·hr/mL) |
|--------------|--------------|-----------------------|--|
| <6歳 (3)      | 0.5±0.0      | 11.5±7.8              | —  |
| 6歳～<12歳 (5)  | 0.5±0.2      | 25.3±10.4             | —  |
| 12歳～ (7)     | 1.0±0.6      | 19.1±8.0              | —  |
| 全患者 (15)     | —            | 20.9±10.2             | 46.7±19.0                                |

### 16.6.2 腎機能低下患者での薬物動態

健康成人、腎機能低下患者及び透析患者にミコフェノール酸 モフェチルとして1,000mgを単回経口投与したときの血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>48)</sup>（外国人データ）。

[7.1、9.1.2、9.2.1 参照]

| GFR<br>(mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) | Tmax<br>(hr) | Cmax<br>( $\mu$ g/mL) | AUC <sub>0-96h</sub><br>( $\mu$ g·hr/mL) |
|-------------------------------------|--------------|-----------------------|--|
| >80 (n=6)                           | 0.8±0.3      | 25.3±8.0              | 45.0±22.6                                |
| 50-80 (n=6)                         | 0.8±0.3      | 26.0±3.8              | 59.9±12.9                                |
| 25-49 (n=6)                         | 0.8±0.3      | 19.0±13.2             | 52.9±25.5                                |
| <25 (n=7)                           | 1.0±0.4      | 16.3±10.8             | 78.6±46.4                                |
| 透析後投与 (n=6)                         | 0.8±0.3      | 16.1±7.3              | 76.9±25.4                                |
| 投与後透析 (n=6)                         | 2.3±3.8      | 7.1±2.8               | 60.5±38.1                                |

平均値±SD、n；症例数

### 16.6.3 心移植患者での薬物動態

心移植患者にミコフェノール酸 モフェチルとして1,500mgを1日2回反復経口投与した時の血漿中MPAの薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>49)</sup>（外国人データ）。

| 測定時期         | Tmax<br>(hr)         | Cmax<br>( $\mu$ g/mL) | AUC <sub>0-12h</sub><br>( $\mu$ g·hr/mL) |
|--------------|----------------------|-----------------------|--|
| 心移植後<br>1日目  | 2.02±1.83<br>(n=17)  | 11.6±7.45<br>(n=17)   | 36.7±11.9<br>(n=16)                      |
| 心移植後<br>5日目  | 1.58±0.998<br>(n=10) | 13.3±7.80<br>(n=10)   | 実施せず                                     |
| 心移植後<br>退院前日 | 1.77±1.32<br>(n=11)  | 11.5±6.76<br>(n=11)   | 43.3±20.8<br>(n=9)                       |
| 心移植後<br>6カ月  | 1.12±0.655<br>(n=52) | 19.8±9.27<br>(n=54)   | 53.9±20.0<br>(n=53)                      |

平均値±SD、n；症例数

#### 16.6.4 肝移植患者での薬物動態

肝移植患者にミコフェノール酸 モフェチルとして1回 1,000mg 1日 2回最低 8回 (4日間) の静脈投与<sup>注2)</sup> に引き続き、ミコフェノール酸 モフェチルとして 1,500mg を 1日 2回反復経口投与した時の血漿中 MPA の薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>50)</sup> (外国人データ)。

| 測定時期                | Tmax<br>(hr)     | Cmax<br>( $\mu$ g/mL) | AUC <sub>0-12h</sub><br>( $\mu$ g $\cdot$ hr/mL) |
|---------------------|------------------|-----------------------|--|
| 初回投与日<br>(n=21)     | 1.13 $\pm$ 0.430 | 13.2 $\pm$ 6.64       | 31.0 $\pm$ 14.3                                  |
| 投与開始<br>6カ月後 (n=14) | 1.07 $\pm$ 0.600 | 29.3 $\pm$ 17.2       | 60.6 $\pm$ 18.4                                  |

平均値 $\pm$ SD、n；症例数

注 2) 本剤の肝移植における拒絶反応の抑制に対する承認用量は 1回 500~1,500mg を 1日 2回 12時間毎に食後経口投与である。

#### 11. その他

該当資料なし



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1.警告

##### 〈効能共通〉

1.1 本剤はヒトにおいて催奇形性が報告されているので、妊娠する可能性のある女性に投与する際は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、本剤投与前から投与中止後6週間は、信頼できる確実な避妊法の実施を徹底させるとともに、問診、妊娠検査を行うなどにより、妊娠していないことを定期的に確認すること。[9.4、9.5 参照]

##### 〈臓器移植及び造血幹細胞移植〉

1.2 本剤の投与は免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

##### 〈ループス腎炎〉

1.3 本剤の投与はループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。

(解説)

- 1.1 本剤は催奇形性が報告されているため、妊娠する可能性のある女性へ本剤を投与する場合の注意事項として設定した。妊婦、妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。
- 1.2 移植後の免疫抑制には、作用機序や副作用の異なる薬剤を組み合わせた多剤併用療法が一般的に行われている。免疫抑制剤を有効かつ安全な使用するために設定した。
- 1.3 ループス腎炎において本剤を適切に使用するためには、ループス腎炎の免疫療法に対する十分な知識等が必要なことから設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.3 本剤投与中は生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

(解説)

- 2.1 医療用医薬品に一般的な注意事項として記載した。  
本剤成分によるショック症状の既往がある患者では本剤の成分に対する抗体が存在する可能性があることから、本剤に対して過敏症の既往歴のある患者に対しては投与を避ける必要があるため設定した。
- 2.2 動物実験（ラット及びウサギ）において臨床用量より低い用量（0.03～0.92倍）で胎児毒性がみられたことより禁忌に設定した。
- 2.3 免疫抑制下で生ワクチンを接種した場合、ワクチン株の異常増殖又は毒性の復帰があらわれるおそれがあるため設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

（「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8.重要な基本的注意

#### 〈効能共通〉

- 8.1** 他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染（日和見感染症や進行性多巣性白質脳症（PML））に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍（特に皮膚）が発現する可能性があるため、十分注意すること。[11.1.1-11.1.3、11.1.5 参照]
- 8.2** 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わりうる適切な者に、次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。
- 8.2.1** 感染症状、予期せぬ挫傷、出血又は貧血等の骨髄抑制症状、又は下痢等の消化器症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。[11.1.1-11.1.4、11.1.7 参照]
- 8.2.2** 皮膚癌の危険性を避けるため、帽子等の衣類や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光やUV光線の照射を避けること。[11.1.5 参照]
- 8.3** 重度の好中球減少等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]
- 8.4** 本剤は、イノシンモノホスフェイト脱水素酵素（IMPDH）阻害剤であるため、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（Lesch-Nyhan 症候群、Kelley-Seegmiller 症候群）の患者に使用すると、高尿酸血症を増悪させる可能性があるため十分注意すること。
- 8.5** 重度の腎障害が起こることがあるので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白等）を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.10 参照]
- 8.6** 心障害が起こることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部 X 線検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11 参照]

#### 〈腎移植後の難治性拒絶反応の治療〉

- 8.7** 急性拒絶反応と確定診断された患者で、既存の治療薬（高用量ステロイド等）が無効又は副作用等のため投与できない患者に投与すること。

#### (解説)

- 8.1** 過度の免疫抑制によると考えられる進行性多巣性白質脳症（PML）<sup>51)</sup> が腎移植、心移植、肺移植の患者で報告されたため、過剰免疫による感染又は感染の再活性化の注意事項として日和見感染症及び PML を記載した。  
腎臓移植後の免疫抑制には、一般に多剤併用療法が行われている。これにより、免疫抑制効果が過度に発現した場合、感染に対する感受性の上昇や、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍、特に皮膚での悪性腫瘍が発現しているため、多剤併用療法による過度の免疫抑制には十分注意して使用すること。
- 8.2** 本剤では、感染症状、骨髄機能抑制、下痢等の消化器症状が報告されている。また、他の免疫抑制剤と同様に、皮膚癌等が報告されているため設定した。
- 8.2.1** 本剤投与下の副作用を早期に発見するための注意事項として設定した。本剤投与による免疫抑制下では、感染に対する感受性の増加や、青痣ができやすい等の予期せぬ挫傷、出血又は立ちくらみ、動悸、息切れ等の貧血症状等の骨髄機能抑制症状、下痢等の消化管症状があらわれる場合があることを患者に説明し、これらが発現した場合は直ちに申し出て、適切な処置を受けるよう指導すること。
- 8.2.2** 日光光線の構成成分である紫外線は、皮膚癌の原因となる<sup>52)</sup>。免疫抑制剤による皮膚癌発現の可能性を下げるために日光や UV 光線への曝露を防ぐ具体的な方法を挙げて注意を喚起する目的で記載した。
- 8.3** 本剤投与による重度の血液障害症状をいち早く把握するために設定した。また、発現した場合の本剤の処置を含む対処についても記載した。

重度の好中球減少が発現した場合、重篤な場合は無顆粒球症を経て死亡に至ることもあるため、患者の安全性を確保するうえで、投与に際しては頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常を認めた場合には減量、休薬等の処置が必要である。

- 8.4 プリン代謝経路は、リボース 5-リン酸とアデノシントリフォスフェイト (ATP) →→5-ホスホリボシル 1-ジフォスフェイト (PRPP) →→イノシンモノフォスフェイト (IMP) →→ヒポキサンチン→→尿酸であり、また、IMP からグアノシンモノフォスフェイト (GMP) やアデノシンモノフォスフェイト (AMP) への代謝がある。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) は、ヒポキサンチンあるいはグアニンと PRPP から IMP へフィードバックする経路の酵素である。HGPRT が欠如すると、PRPP が salvage 系で使用されないため、細胞内濃度が上昇してプリン過剰産生とその結果として尿酸の増加が引き起こされる。本剤は、IMP から GMP へ代謝を触媒する酵素を阻害するため、さらに尿酸の増加を起し、症状を悪化させる可能性があるため、HGPRT が欠如している患者に使用するには注意が必要である。なお、HGPRT 完全欠損症が Lesch-Nyhan 症候群であり、部分欠損症が Kelley-Seegmiller 症候群である。
- 8.5 及び 8.6 国外の臨床試験及び使用経験において報告された有害事象に基づき設定した。
- 8.7 多くの場合、急性拒絶反応を治療するための第一選択薬としてメチルプレドニゾロンのパルス療法が行われる。それが無効あるいは十分な効果が得られないと判断された場合は、他の免疫抑制剤が用いられることがある。
- 腎移植後の治療においては、他の治療薬の効果が得られない場合や副作用等が発現した場合、また他の治療薬を投与された後に再び拒絶反応が発現した場合、すなわち「難治性拒絶反応」と診断された患者に、本剤を投与すること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 重篤な消化器系疾患のある患者

症状を増悪させるおそれがある。

##### 9.1.2 腎移植後臓器機能再開遅延患者

血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。[16.6.2 参照]

##### 9.1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。[11.1.1 参照]

(解説)

- 9.1.1 国外の臨床試験<sup>51), 53) ~54)</sup>の米国での集計において、本剤の投与は、出血及び穿孔をはじめとする消化器系有害事象の発現と関連性があつたことから、重篤な消化器系疾患を有する患者へは慎重に投与することと設定し、重篤な消化器系疾患のある患者への投与に対して注意を喚起する目的で記載した。

9.1.2 腎移植後臓器機能再開遅延患者と、状態の安定した腎移植患者との  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12}$  を比較した。腎移植後臓器機能再開遅延患者における MPA の  $AUC_{0-12}$  は対照群よりやや低く、 $C_{max}$  は低下していたが、MPAG の  $AUC_{0-12}$  は対照群と比較して 2~3 倍高い値を示した。

長期の MPAG に対する曝露についての安全性データはないことより血漿中の高濃度の MPAG による副作用が発現するおそれがあるため、腎移植後臓器機能再開遅延患者に対する本剤の投与を慎重に行うこととした。

ただし、活性代謝物である MPA 濃度に差がほとんどないことや安全性の観点からも、腎移植後臓器機能再開遅延患者に対する投与量を減量する等の必要はないものと考えられる<sup>51)</sup>。

9.1.3 国内で、免疫抑制剤を投与された症例において、ウイルス性肝炎の再活性化による再燃症例が蓄積されたことにより、免疫抑制剤共通として注意喚起を行うこととなった。

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 慢性腎不全の患者

血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。[7.1、16.6.2 参照]

#### 9.2.2 重度の腎障害のある患者

重度の腎障害のある心移植、肝移植、肺移植患者に対する臨床試験は実施していない。

(解説)

9.2 重度の慢性腎不全の患者 ( $GFR < 25\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ ) に本剤を投与した時、主として尿中へ排泄される血漿中 MPAG の  $AUC$  が、軽度の腎障害あるいは健康成人に比較して高い値を示した。高濃度の血漿中 MPAG に対する長期間曝露の安全性に関するデータはないことより、重度の慢性腎不全の患者に本剤を投与した時には血漿中の高濃度の MPAG による副作用が発現するおそれがあるため設定した。

## (3) 肝機能障害患者

設定されていない

## (4) 生殖能を有する者

### 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性への使用に際しては、患者に次の注意事項についてよく説明し理解させた後、使用すること。本剤には催奇形性がある。[1.1、9.5 参照]

9.4.1 本剤は催奇形性が報告されていること。

9.4.2 本剤の投与開始前に妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。

9.4.3 本剤投与前、投与中及び投与中止後 6 週間は避妊すること。

9.4.4 本剤投与中は、追加の妊娠検査を行うなど、妊娠していないことを定期的を確認すること。妊娠が疑われる場合には、直ちに担当医に連絡すること。

(解説)

9.4 本剤に曝露したヒトにおいて催奇形性が報告されている。妊娠する可能性のある女性へ本剤を投与する場合には、以下の注意事項を患者に説明し、理解させた後に使用すること。

- ・本剤の投与開始前に妊娠検査が陰性であるとの結果を確認してから投与を開始すること。
- ・本剤投与前から投与中止後 6 週間は、信頼できる確実な避妊法の実施を徹底させ、問診や妊娠検査などによって妊娠していないことを定期的を確認すること。
- ・妊娠が疑われる場合には、直ちに担当医に連絡すること。

なお、避妊期間の設定根拠としては、通常の薬剤の wash out 期間である 4 週間に安全のため 2 週間を加えて、6 週間とした。

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中に本剤を服用した患者において、耳（外耳道閉鎖、小耳症等）、眼（眼欠損症、小眼球症等）、顔面（両眼隔離症、小顎症等）、手指（合指、多指、短指等）、心臓（心房中隔欠損症、心室中隔欠損症等）、食道（食道閉鎖等）、神経系（二分脊椎等）等の催奇形性が報告されている。本剤を服用した妊婦における流産は 45～49%との報告がある<sup>55)</sup>、<sup>56)</sup>。また、ラットで、脳露出、腹壁破裂（6mg/kg/日）等が、ウサギで、動脈管開存、胸部及び腹壁破裂（90mg/kg/日）等が報告されている。[1.1、2.2、9.4 参照]

(解説)

9.5 欧米をはじめとした国内外の集積情報より、本剤の曝露を受けた妊娠症例（母体）において報告された催奇形性及び流産について記載した。

#### 【妊娠転帰に関する報告】

①全米移植妊娠登録機関（NTPR : National Transplantation Pregnancy Registry）に報告されたミコフェノール酸 モフェチルを含む複数の免疫抑制剤を服用した腎移植患者 18 例（妊娠 26 件）において、15 件が生産、11 件が自然流産であった。この生産小児 15 例のうち 4 例（26.7%）に、爪の形成不全及び第 5 指の短小（1 例）、口唇口蓋裂及び小耳症（1 例）、小耳症（1 例）、及び口唇口蓋裂、横隔膜ヘルニア、小耳症、心奇形を伴う乳児死亡（1 例）が報告された。<sup>57)</sup>

②米国にて 1995 年から 2007 年にかけて収集された市販後データの報告では、妊娠中にミコフェノール酸製剤<sup>※</sup>が投与された女性 77 例において、自然流産が 25 例、胎児または新生児の奇形が 14 例確認され、そのうち 6 例に耳の異常がみられた。

※：ミコフェノール酸 モフェチルまたはミコフェノール酸（本邦未発売）

Prescribing Information for mycophenolate. RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY (REMS) Single Shared System for Mycophenolate, 2013

③欧州 ENTIS（European Network of Teratology Information Services）により 1998 年から 2011 年にかけて特定された、妊娠期間にミコフェノール酸製剤<sup>※</sup>に曝露した症例に関する報告では、ミコフェノール酸製剤による治療後に妊娠が確認された 57 件のうち、自然流産が 16 件、妊娠中絶が 12 件、出生児が 29 件であり、また、これらの患者における流産のリスクを生生存率分析を用いて算出したところ、約 45%（95% CI 29～66%）であったとされている。<sup>55)</sup>

※：ミコフェノール酸 モフェチルまたはミコフェノール酸（本邦未発売）

④全米移植妊娠登録機関（NTPR）に集積したミコフェノール酸製剤を含む複数の免疫抑制剤に曝露した妊婦 97 例（うち 1 例は双生児のため 98 例の児）において、48 例（49%）が流産し、48 例の児が生産、11 例（23%）に催奇形性が認められた。なお、他の免疫抑制剤を使用した例において、流産が 0～33%<sup>※</sup>、催奇形性が 4～5%に認められた。<sup>56)</sup>

※：0%の報告は心肺移植を行った妊婦 5 例のみの妊娠転帰である。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行（6mg/kg 単回投与）が報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータはない。[16.5.2 参照]

(解説)

9.6（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

#### 〈腎移植における拒絶反応の抑制〉

国外で行われた生後3カ月から18歳以下の小児患者100例を対象とした臨床試験において発現した副作用の種類及び発現率は、成人に投与した場合と類似していたが、下痢、白血球減少、敗血症、感染、貧血は小児での発現率が10%以上であり、小児（特に6歳未満）の方が成人に比べて高かった。低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

#### 〈腎移植後の難治性拒絶反応の治療及び心移植、肝移植、肺移植、脾移植における拒絶反応の抑制〉

#### 〈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〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 小児腎移植における拒絶反応の抑制に関する投与対象年齢として、米国添付文書においては3カ月～18歳について承認されている。また、欧州添付文書においては2～18歳について承認されており、2歳未満の小児に関しては十分な安全性、有効性データは限られていることから推奨用量を提示することはできないため、この年齢群への投与は推奨されていない。

一方、厚生労働科学研究小児疾患臨床研究事業「小児腎移植におけるミコフェノール酸 モフェチルの有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究」の対象患者25例の年齢層別症例数は、6歳未満；7例、6歳以上12歳未満；7例、12歳以上；11例で、平均10.5歳（2～17歳）であった。当該研究では、本剤の600～1,200mg/m<sup>2</sup>/日（上限2,000mg/日）分2経口投与による安全性が示唆された。また、国内の製造販売後調査の小児症例40例の年齢層別症例数は、2歳未満；1例、2歳以上6歳未満；8例、6歳以上12歳未満；19例、12歳以上；12例、平均8.8歳（1～14歳）であった。当該調査では、前述のとおり1回の投与量（体重及び性別から推定される近似体表面積を用いた概算）はほぼ300～600mg/m<sup>2</sup>の範囲内であり、1日最大投与量は2,000mgであった。小児における副作用発現症例率は57.5%（23/40例）であり、15歳以上65歳未満（成人）の67.1%（253/377例）に比較し発現率は低値であった。

以上のことから、米国及び欧州において承認されている小児の投与対象年齢及び添付文書の注意喚起並びに国内の使用経験を踏まえ、国内添付文書について、使用上の注意の「小児等への投与」の項に腎移植における拒絶反応の抑制に対する小児の投与対象年齢に関する注意を記載した。

また、国外での小児腎移植患者を対象とした臨床試験における副作用の種類及び発現率を追記し、成人に投与した場合との違いを記載した。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

観察を十分に行い、必要に応じて用量等の調節を行うこと。感染症、消化管出血等の副作用発現の危険性が増加するおそれがある。

(解説)

9.8 多剤併用療法に本剤が処方されている高齢者では、非高齢者と比較して、ある種の感染症（サイトメガロウイルス組織侵襲性疾患を含む）や消化管出血、肺水腫などの危険性が増加する可能性があるため設定した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

| 10.1 併用禁忌（併用しないこと）   |                                    |                       |
|--|------------------------------------|-----------------------|
| 薬剤名等   | 臨床症状・措置方法                          | 機序・危険因子               |
| 生ワクチン<br>(乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン 等) [2.3 参照] | 類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。 | 免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。 |

(解説)

10.1 免疫抑制下で生ワクチンを接種した場合、ワクチン株の異常増殖又は毒性の復帰があらわれるおそれがあるため設定した。

### (2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意（併用に注意すること）                      |                      |  |
|---|----------------------|--|
| 薬剤名等                                      | 臨床症状・措置方法            | 機序・危険因子  |
| アザチオプリン<br>ミゾリビン                          | 骨髄機能抑制が起こるおそれがある。    | 両剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている。  |
| シクロスポリン                                   | 本剤の作用が減弱するおそれがある。    | 併用により、本剤の腸肝循環が阻害され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。   |
| 腸肝循環に影響を与える薬剤<br>コレステラミン<br>コレステミド        |                      | コレステラミンとの併用により、本剤のAUCが40%低下したとの報告がある。  |
| マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤                       |                      | 併用により、本剤の吸収が減少したとの報告がある。   |
| ランソプラゾール                                  |                      | 併用により、本剤の吸収が減少したとの報告がある。併用薬によるpHの上昇により、本剤の溶解性が低下すると考えられる。                            |
| セベラマー                                     |                      | 併用により、本剤のCmaxが30%、AUCが25%低下したとの報告がある。  |
| シプロフロキサシン<br>アモキシシリン・クラブラン酸<br>(合剤)       |                      | 併用により、本剤のトラフ値が約50%低下したとの報告がある。併用薬により腸内細菌叢が変化することにより、本剤の腸肝循環が阻害され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。 |
| リファンピシン                                   |                      | リファンピシンが肝代謝酵素を誘導することにより本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。                                |
| アシクロビル<br>バラシクロビル<br>ガンシクロビル<br>バルガンシクロビル | 副作用があらわれるおそれがある。     | 腎尿細管での分泌が競合し、本剤の代謝物及びアシクロビル、ガンシクロビル等の血中濃度が上昇する。                                      |
| 不活化ワクチン<br>インフルエンザ HA ワクチン<br>等           | ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。 | 本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。  |

(解説)

### アザチオプリン、ミゾリビン

アザチオプリン、ミゾリビンはミコフェノール酸 モフェチル (MMF) と同様、核酸合成阻害剤に分類される薬剤であり、MMF と同様の作用機序を有している。また、アザチオプリン又はミゾリビンによる骨髄機能抑制の報告<sup>58)~60)</sup>がある。これらの薬剤を併用することにより、骨髄抑制作用が増強されることが考えられる等の理由から注意が必要である。

### シクロスポリン

国外において、移植後3ヵ月以上経過し移植腎機能が安定している被験者を対象として、シクロスポリン+プレドニゾロン+MMF 治療群とプレドニゾロン+MMF 治療群で、MPA の血中濃度を比較した結果、シクロスポリン+プレドニゾロン+MMF 治療群における MPA トラフ値は、プレドニゾロン+MMF 治療群と比較して著しく低値であったとの報告<sup>61)</sup>がある。また、動物実験において、MPA の代謝物である MPAG の胆汁中への排泄に關与する MRP 2 (Multidrug Resistance-Associated Protein 2) をシクロスポリンが阻害したとの報告<sup>62)、63)</sup>がある。シクロスポリンにより MPAG の胆汁中への排泄が阻害され腸肝循環が減少するため MPA の血中濃度が低下すると考えられている。

### 腸肝循環に影響を与える薬剤、コレステラミン、コレステミド

国外において、コレステラミン 4,000mg を1日3回4日間投与された健康成人に MMF1,500mg を単回投与した場合に、MPA の AUC が 40%減少したとの報告<sup>64)</sup>がある。明確な機序は不明だが、MPA は MPAG となって胆汁中に排泄され腸肝循環するため、MPAG が小腸内でコレステラミンと結合するためではないかと考えられている。従って、腸肝循環を阻害する薬剤と併用すると本剤の効果が減弱する可能性がある。コレステミドは、消化管で胆汁酸を吸着して排泄を促進することにより胆汁酸の腸肝循環を阻害する働きがある。

### マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤

国外において、慢性関節リウマチ患者\*に対して MMF2,000mg を単回投与したとき、マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤によって、MPA の AUC<sub>0-24</sub> は絶食状態の AUC<sub>0-24</sub> と比較して約 17%、Cmax は 37%減少したとの報告がある。血漿 MPAG も同様の減少を示した<sup>65)</sup>。これは、低酸性下において薬物の溶出や加水分解が抑制されること、マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤が持つキレート作用により本剤の吸収を減少させて効果を減弱させたことなどが考えられる。

※：国内では慢性関節リウマチ患者に対する投与は承認されていない。

### ランソプラゾール

MMF とランソプラゾールの併用により、MMF の吸収が低下した (MPA の平均 Cmax が 30% 減少、AUC<sub>0-12</sub> が 25%減少) との報告<sup>66)</sup>がある。ランソプラゾールによる胃内 pH の上昇により、本剤の溶解性が低下すると考えられる。

### セベラマー

国外において、腎移植患者でのセベラマーと MMF 併用時の薬物動態試験の結果、併用により MPA の Cmax が 30%、AUC<sub>0-12</sub> が 25%低下したとの報告<sup>67)</sup>がある。本剤とセベラマーを併用する場合には、本剤の吸収に対する影響を最小にするため、本剤服用後2時間は間隔をあけてセベラマーを服用することが推奨されている。

### シプロフロキサシン、アモキシシリン・クラブラン酸 (合剤)

国外において、腎移植患者に MMF とシプロフロキサシン又は MMF とアモキシシリン・クラブラン酸 (合剤) の経口投与を開始した日より数日で MPA の血中トラフ値が約 50%減少したとの報告<sup>68)、69)</sup>があること、また、国内においても併用症例が確認されていることから注意喚起を行うこととした。



## リファンピシン

国外において、心肺移植患者での MMF とリファンピシンの併用により、MPA の  $AUC_{0-12}$  が 70% 減少したとの報告<sup>70)</sup>がある。MPA は、主に 2 種類の UDP-グリコシルトランスフェラーゼ (UGT) のイソフォーム、UGT1A8、UGT1A9 によるグルクロン酸抱合反応により MPAG に代謝される<sup>71)</sup>。一方、リファンピシンは UGT1A9 を誘導し、グルクロン酸抱合反応を 1.7 倍増加させることが *in vitro* 試験で報告<sup>72)</sup>されている。

リファンピシンによって代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。本剤とリファンピシンを併用する場合には、本剤の血中濃度をモニターするなど注意して併用すること。

## アシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル

アシクロビル、ガンシクロビルは MMF と共に腎排泄の薬剤であり、腎尿細管での分泌が競合して MMF の代謝物及びアシクロビル、ガンシクロビルの血中濃度が上昇するおそれがあるため設定した。

バラシクロビルはアシクロビルの、バルガンシクロビルはガンシクロビルのそれぞれプロドラッグであり、消化管で容易に吸収され、速やかにアシクロビル又はガンシクロビルに代謝されるため、アシクロビル又はガンシクロビルと同様の体内動態を示すものと考えられるため設定した。

## 不活化ワクチン

MMF のもつ免疫抑制作用によりワクチンに対する抗体産生が抑制されるため、期待されたワクチン接種の効果が得られないおそれがあるため設定した。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 感染症（頻度不明）

免疫抑制療法は、二次的感染症に対し感受性を高め、日和見感染を起こす可能性がある。サイトメガロウイルス感染症、非定型抗酸菌感染症、アスペルギルス感染症、カンジダ感染症、ムコール感染症、ニューモシスティス感染症、パルボウイルス感染症、ノカルジア感染症、黄色ブドウ球菌感染症、リステリア感染症、結核等があらわれることがある。また、肺炎、敗血症、感染性心内膜炎、帯状疱疹、単純疱疹、上気道感染、気管支炎、感冒、髄膜炎、創感染、腹膜炎、食道炎、腸炎、胆管炎、膿瘍があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質、抗ウイルス剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.1、8.2.1、9.1.3 参照]

###### 11.1.2 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、8.2.1 参照]

###### 11.1.3 BKウイルス腎症（頻度不明）

[8.1、8.2.1 参照]

###### 11.1.4 血液障害

汎血球減少（1.4%）、好中球減少（0.6%）、無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（12.0%）、血小板減少（1.7%）、貧血（5.8%）、赤芽球癆（0.1%）があらわれることがある。[8.2.1、8.3 参照]

###### 11.1.5 悪性リンパ腫（0.2%）、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）（以上0.7%）

他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まる可能性がある。[8.1、8.2.2 参照]

###### 11.1.6 消化管障害

消化管潰瘍（1.1%）、消化管出血（0.3%）、消化管穿孔（0.1%）、イレウス（0.4%）があらわれることがある。

###### 11.1.7 重度の下痢（頻度不明）

脱水症状に至った症例も報告されている。患者の状態により止瀉薬の投与、補液等の適切な処置を行うこと。[8.2.1 参照]

###### 11.1.8 アシドーシス、低酸素症（以上頻度不明）、糖尿病（0.5%）、脱水症（0.2%）

###### 11.1.9 血栓症（0.2%）

脳梗塞、網膜静脈血栓症、動脈血栓症があらわれることがある。

###### 11.1.10 重度の腎障害（頻度不明）

腎不全、腎尿細管壊死、水腎症、腎機能障害があらわれることがある。[8.5 参照]

###### 11.1.11 心障害

心不全（0.3%）、狭心症（0.1%）、心停止（頻度不明）、不整脈（期外収縮、心房細動、心房粗動、上室性・心室性頻脈等）（0.1%）、肺高血圧症、心嚢液貯留（以上頻度不明）があらわれることがある。[8.6 参照]

**11.1.12 肝機能障害 (1.8%)、黄疸 (0.2%)**

AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、Al-P、ビリルビン、LDH の上昇、黄疸があらわれることがある。

**11.1.13 肺水腫 (0.1%)、無呼吸 (頻度不明)、気胸 (0.1%)****11.1.14 痙攣 (0.3%)、錯乱、幻覚、精神病 (以上頻度不明)**

異常が認められた場合には、神経学的検査や CT、MRI による画像診断を行うこと。

**11.1.15 アレルギー反応 (頻度不明)、難聴 (0.1%)**

(解説)

11.1.1 免疫抑制療法により、感染に対する感受性が増加する可能性があるため設定した。感染症の症状があらわれた場合には適切な治療を行うこと。

また、国内で、免疫抑制剤を投与された症例においてウイルス性肝炎の再活性化による再燃症例が蓄積されたことにより、免疫抑制剤共通として、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎の発現や C 型肝炎の悪化について記載し、注意喚起を行うこととした。

11.1.2 及び 11.1.3 本邦において、主として T 細胞に作用する機序を有する免疫抑制剤による感染又は感染の再活性化に起因する副作用について検討した結果、免疫抑制剤共通として注意喚起を行うこととなった。

11.1.4 重度の好中球減少、汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少・白血球減少症 (リンパ球減少を含む)、血小板減少、貧血が報告されている。患者の安全性を確保するうえで、投与に際しては頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の処置を行うこと。

赤芽球癆は、国内外において、本剤投与との因果関係が否定できない症例が報告されていることから記載した。

11.1.5 免疫抑制剤の多剤併用により過度に免疫抑制が発現した場合、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現している。このため、多剤併用療法による免疫抑制過剰には十分注意して使用すること。

11.1.7 本剤投与中に重度の下痢が発現し脱水に至った症例の報告が集積したため、「重度の下痢」を記載し、注意喚起することにした。

11.1.9-11.1.12 及び 11.1.14 国外の臨床試験及び使用経験において報告された有害事象に基づき設定した。

**(2) その他の副作用**

| 11.2 その他の副作用 <sup>注1)</sup> |  |  |  |
|-----------------------------|--|--|--|
|                             | 1%以上                                     | 1%未満   | 頻度不明   |
| 血液                          | ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、好中球数増加、白血球数増加 | 網赤血球増加・減少、低色素性貧血                             | 赤血球増加症、プロトロンビン時間延長、トロンボプラスチン時間延長、斑状出血、点状出血     |
| 消化器                         | 下痢 (12.0%)、腹痛、嘔吐、嘔気、食欲不振、アミラーゼ上昇、腸炎、腹部膨満 | 胃炎、口内炎、便秘、膵炎、メレナ、消化不良、嚥下障害                   | 腸絨毛萎縮 <sup>注2)</sup> 、直腸障害、鼓腸、歯肉炎、歯肉肥厚、口渇、口内乾燥 |
| 精神神経系                       |  | 頭痛、しびれ (四肢・舌等)、めまい、うつ、振戦、不眠、失神、ニューロパシー、不安、譫妄 | 筋緊張亢進、異常感覚、傾眠、発声障害、激越、情動障害、思考異常                |
| 肝臓                          | AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、LDH の上昇           | Al-P、ビリルビン、LAP の上昇                           |  |
| 腎臓                          | 尿路感染                                     | 出血性膀胱炎、BUN 上昇、蛋白尿、クレアチニン上昇、血尿、尿閉             | 頻尿、遺尿、尿失禁、排尿困難                                 |

|  |  |   |  |
|--|--|---|--|
| 代謝異常   | 高尿酸血症（4.9%）、Mg 上昇、トリグリセライド上昇、高脂血症                        | コレステロール上昇、コリンエステラーゼ低下、血清総蛋白減少、AG 比異常、血清アルブミン低下、血糖値上昇、K 上昇・低下、P、Cl、Na の低下、低カルシウム血症、高リン酸血症、痛風、低マグネシウム血症 | 循環血液量増加・減少、高カルシウム血症、低血糖、アルカローシス  |
| 皮膚   |  | 脱毛、発疹、蜂巣炎、痤瘡、小水疱性皮疹、皮膚潰瘍  | 真菌性皮膚炎、皮膚肥厚、そう痒、発汗、男性型多毛症  |
| 呼吸器  | 鼻咽頭炎   | 副鼻腔炎、咳増加、胸水、喘息  | 呼吸困難、喀痰増加、過換気、無気肺、鼻出血、喀血、しゃっくり   |
| 筋・骨格   |  | 骨粗鬆症、関節痛、筋力低下、筋痛  | 下腿痠直   |
| 循環器  |  | 高血圧、頻脈  | 起立性低血圧、低血圧、血管拡張、徐脈、静脈圧増加、血管痙攣  |
| 眼  |  | 白内障   | 結膜炎、視覚障害、弱視、眼出血  |
| 耳  |  |   | 耳痛、耳鳴  |
| 内分泌  |  | 甲状腺機能低下   | 副甲状腺障害、クッシング症候群  |
| その他  | 免疫グロブリン減少（3.6%）、発熱、サイトメガロウイルス抗体増加 <sup>注3)</sup> 、CRP 上昇 | 倦怠感、浮腫、胸痛、体重減少、免疫グロブリン増加、ヘルニア、悪寒、出血、無力症   | 顔面浮腫、腹水、嚢腫（リンパ嚢腫、陰嚢水腫を含む）、体重増加、インフルエンザ様症状、疼痛、骨盤痛、頸部痛、インポテンス、蒼白、急性炎症反応 <sup>注4)</sup> |
| <p>注 1) 発現頻度は使用成績調査を含む。</p> <p>注 2) 遷延する下痢、また、重症の場合には、体重減少があらわれることがある。</p> <p>注 3) 腎移植の効能又は効果追加時までの発現頻度は 16.4%であった。</p> <p>注 4) 本剤による炎症反応であり、症状及び徴候として、発熱、関節痛、関節炎、筋肉痛、CRP 等の炎症マーカーの上昇が複合的に発現することがある。</p> |  |   |  |

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 処置

本剤は通常血液透析では除去されないが、コレステラミン（胆汁酸結合剤）投与により排泄を促進することによって除去できる。

（解説）

13.1 MMF の過量投与に関する報告はない。MPA 及び MPAG は血液透析では除去されないが、コレステラミン（胆汁酸結合剤）は腸肝循環する際に MPAG が吸着するため、MPAG の排泄を促進することにより MPA を除去することが可能である。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

**15.2.1** 脾臓摘出/血漿交換ラットの実験 (40mg/kg/日を 7 日間、その後 20mg/kg/日に減量して更に 7 日間連続経口投与) で投与中は血中自然抗体価の回復を抑制したが、投与中止後にはリバウンドを呈したとの報告がある<sup>27)</sup>。

**15.2.2** サルで、下痢、貧血、白血球減少 (45mg/kg/日以上) が報告されている。

**15.2.3** 細菌を用いる復帰突然変異試験、酵母を用いる遺伝子変換試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びげっ歯類を用いる小核試験が実施され、細胞毒性を生ずる用量で、マウスリンフォーマ TK 試験で小コロニーの誘発及びげっ歯類を用いる小核試験で陽性の結果が得られ、染色体異常誘発性が認められた。

(解説)

15.2.1 薬理試験においてリバウンドの可能性を示唆する報告がある。この薬理試験は MMF 単剤による試験であり MMF 投与中止により急激に免疫抑制を離脱させたもので、複数の薬剤により免疫抑制療法を行っている臨床使用においては極めて少ない状況と考えられる。しかしながら、臨床においては本剤の投与中止症例において拒絶の再発例が認められている。これらにつき特に臨床上の拒絶反応の原因を薬理作用のリバウンドであるとする報告はないが、注意を喚起する目的で本項に記載した。

15.2.2 下痢、貧血、白血球減少については発現頻度の高い副作用であるため、注意を更に喚起する目的で動物実験の結果を記載した。

15.2.3 細菌を用いる復帰突然変異試験、酵母を用いる遺伝子変換試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いる染色体異常試験においては、代謝活性化の有無にかかわらず遺伝毒性は示さなかったが、追加で実施されたマウスリンフォーマ TK 試験及びげっ歯類を用いる小核試験において、細胞毒性を生ずる用量で遺伝毒性がみられたため記載した。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

|      |                                  |   |
|------|----------------------------------|---|
| 製 剤  | ミコフェノール酸モフェチル<br>カプセル 250mg「NIG」 | 劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup><br>注) 注意－医師等の処方箋により使用すること |
| 有効成分 | ミコフェノール酸 モフェチル                   | 劇薬  |

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意点

#### 20.取扱い上の注意

湿気を避けて保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：セルセプトカプセル 250

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 履歴       | 販売名                                 | 製造販売承認<br>年月日  | 承認番号             | 薬価基準収載<br>年月日   | 販売開始<br>年月日     |
|----------|-------------------------------------|----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 販売<br>開始 | ミコフェノール酸<br>モフェチルカプセル<br>250mg「テバ」  | 2013年<br>8月15日 | 22500AMX01552000 | 2013年<br>12月13日 | 2013年<br>12月13日 |
| 承継       | ミコフェノール酸<br>モフェチルカプセル<br>250mg「NIG」 | 2013年<br>8月15日 | 22500AMX01552000 | 2022年<br>8月18日  | 2022年<br>8月18日  |

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

<2014年3月10日 追加>

|        |   |
|--------|---|
| 効能又は効果 | 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制<br>心移植、肝移植、肺移植、膵移植   |
| 用法及び用量 | 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<br>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<br>日2回12時間毎に食後経口投与する。<br>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。 |

<2016年5月13日 追加>

|        |  |
|--------|--|
| 効能又は効果 | ループス腎炎   |
| 用法及び用量 | ループス腎炎の場合<br>成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 250～1,000mg を1日 2回 12時間毎に食後経口投与する。<br>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。<br>小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 150～600mg/m <sup>2</sup> を1日 2回 12時間毎に食後経口投与する。<br>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。 |

<2022年11月30日 追加>

|        |   |
|--------|---|
| 効能又は効果 | 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制   |
| 用法及び用量 | 造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制<br>成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 250～1,500mg を1日 2回 12時間毎に食後経口投与する。<br>なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 3,000mg を上限とし、1日 3回食後経口投与することもできる。<br>小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回 300～600mg/m <sup>2</sup> を1日 2回 12時間毎に食後経口投与する。<br>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。 |

#### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

#### 11. 再審査期間

該当しない

#### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

#### 13. 各種コード

| 販売名                                  | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT (9桁)<br>番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|--------------------------------------|-----------------------|---------------------|----------------|----------------------|
| ミコフェノール酸<br>モフェチルカプセル<br>250mg 「NIG」 | 3999017M1069          | 3999017M1069        | 122839703      | 622283903            |

| 旧販売名                                | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT (9桁)<br>番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------------|----------------|----------------------|
| ミコフェノール酸<br>モフェチルカプセル<br>250mg 「テバ」 | 3999017M1034          | 3999017M1034        | 122839702      | 622283901            |

#### 14. 保険給付上の注意

- ・本剤は診療報酬上の後発医薬品である。
- ・本製剤を腎移植後の難治性拒絶反応の治療に用いる場合は、免疫抑制療法及び腎移植患者の管理に精通している医師が、高用量ステロイド、ムロモナブ-CD3等の既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できない患者に対して使用した場合に限り算定できるものであること。

(平成25年12月13日付、保医発1213第6号)



## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料 安定性試験
- 2) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料 溶出試験
- 3) 打田和治, 他. 移植. 2000 ; 35 : 29-42.
- 4) 高橋公太, 他. 移植. 2001 ; 36 : 39-61.
- 5) 難治性拒絶反応に対する米国における第 I / II 相臨床試験 (セルセプトカプセル ; 1999 年 9 月 22 日承認、申請資料概要ト.3-2)
- 6) Kobashigawa J, et al. Transplantation. 1998 ; 66 : 507-15. (PMID : 9734496)
- 7) 肝移植患者を対象とした第 III 相臨床試験 (海外) (セルセプトカプセル ; 2003 年 1 月 31 日承認、申請資料概要ト.2-1-2)
- 8) Zuckermann A, et al. J Heart Lung Transplant. 1999 ; 18 : 432-40. (PMID : 10363687)
- 9) Ross DJ, et al. J Heart Lung Transplant. 1998 ; 17 : 768-74. (PMID : 9730425)
- 10) Palmer SM, et al. Transplantation. 2001 ; 71 : 1772-6. (PMID : 11455257)
- 11) Odorico JS, et al. Transplantation. 1998 ; 66 : 1751-9. (PMID : 9884272)
- 12) Rigotti P, et al. Clin Nephrol. 2000 ; 53 : S52-4.
- 13) Merion RM, et al. Transplantation. 2000 ; 70 : 105-11. (PMID : 10919583)
- 14) Oh JM, et al. J Clin Pharmacol. 2001 ; 41 : 861-9. (PMID : 11504274)
- 15) Stegall MD, et al. Transplantation. 1997 ; 64 : 1695-700. (PMID : 9422404)
- 16) Bruce DS, et al. Transplant Proc. 1998 ; 30 : 1538-40. (PMID : 9636625)
- 17) Gruessner RWG, et al. Transplantation. 1998 ; 66 : 318-23. (PMID : 9721799)
- 18) Kaufman DB, et al. Transplantation. 1999 ; 67 : 586-93. (PMID : 10071032)
- 19) 飯島一誠, 他. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2011 ; 24 : 36-46.
- 20) Allison AC, et al. Immunol Rev. 1993 ; 136 : 5-28. (PMID : 7907572)
- 21) Lee HJ, et al. Cancer Res. 1985 ; 45 : 5512-20. (PMID : 2865005)
- 22) IMPDH, GMPS の特異的抑制作用 (セルセプトカプセル ; 1999 年 9 月 22 日承認、申請資料概要ホ.1-1-2)
- 23) Eugui EM, et al. Scand J Immunol. 1991 ; 33 : 161-73. (PMID : 1826793)
- 24) Allison AC, et al. Lancet. 1975 ; 2 : 1179-83. (PMID : 53661)
- 25) Grailer A, et al. Transplant Proc. 1991 ; 23 : 314-5. (PMID : 1990540)
- 26) 抗体産生抑制作用 (セルセプトカプセル ; 1999 年 9 月 22 日承認、申請資料概要ホ.1-2-1-4)
- 27) Figueroa J, et al. Transplantation. 1993 ; 55 : 1371-4. (PMID : 8516821)
- 28) Eugui EM, et al. Scand J Immunol. 1991 ; 33 : 175-83. (PMID : 2017655)
- 29) Eugui EM, et al. Transplant Proc. 1991 ; 23 Suppl 2 : 15-8. (PMID : 2063416)
- 30) Platz KP, et al. Surgery. 1991 ; 110 : 736-41. (PMID : 1925962)
- 31) Morris RE, et al. Transplant Proc. 1990 ; 22 : 1659-62. (PMID : 2389428)
- 32) Platz KP, et al. Transplantation. 1991 ; 51 : 27-31. (PMID : 1987698)
- 33) Bechstein WO, et al. Transplant Proc. 1993 ; 25 : 702-3. (PMID : 8438445)
- 34) Hao L, et al. Transplant Proc. 1990 ; 22 : 876-9. (PMID : 2109426)
- 35) Morris RE, et al. Transplant Proc. 1991 ; 23 Suppl 2 : 19-25. (PMID : 2063417)
- 36) Steele DM, et al. Transplant Proc. 1993 ; 25 : 754-5. (PMID : 8438469)
- 37) Yoshida S, et al. Transplant Proc. 2000 ; 32 : 2492-3. (PMID : 11120262)
- 38) ラット脈管炎モデルにおける作用 (セルセプトカプセル ; 1999 年 9 月 22 日承認、申請資料概要ホ.1-2-2-5)
- 39) 高橋公太, 他. 移植. 1997 ; 32 : 135-46.

- 40) 腎移植患者における薬物動態（国内）（セルセプトカプセル；1999年9月22日承認、申請資料概要へ.3-1-3)
- 41) 健康成人における薬物動態（海外）（セルセプトカプセル；1999年9月22日承認、申請資料概要へ.3-1-1)
- 42) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料 生物学的同等性試験
- 43) 胆汁中排泄及び腸肝循環（セルセプトカプセル；1999年9月22日承認、申請資料概要へ.2-4-3)
- 44) 乳汁中移行（セルセプトカプセル；1999年9月22日承認、申請資料概要へ.2-4-4)
- 45) 蛋白結合（セルセプトカプセル；1999年9月22日承認、申請資料概要へ.3-3)
- 46) 代謝経路（セルセプトカプセル；1999年9月22日承認、申請資料概要へ.2-3-1)
- 47) 代謝及び排泄（セルセプトカプセル；1999年9月22日承認、申請資料概要へ.3-2)
- 48) Johnson HJ, et al. Clin Pharmacol Ther. 1998 ; 63 : 512-8. (PMID : 9630824)
- 49) 心移植患者における薬物動態（海外）（セルセプトカプセル；2003年1月31日承認、申請資料概要へ.1-1)
- 50) 肝移植患者における薬物動態（海外）（セルセプトカプセル；2003年1月31日承認、申請資料概要へ.1-2)
- 51) Sollinger HW. Transplantation. 1995 ; 60 : 225-32. (PMID : 7645033)
- 52) 吉池高志. 皮膚科の臨床. 1998 ; 40 : 962-963.
- 53) The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. Transplantation. 1996 ; 61 : 1029-37. (PMID : 8623181)
- 54) European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Lancet. 1995 ; 345 : 1321-5. (PMID : 7752752)
- 55) Hoeltzenbein M, et al. Am J Med Genet A. 2012 ; 158A : 588-96. (PMID : 22319001)
- 56) Coscia LA, et al. Clin Transpl. 2009 : 103-22. (PMID : 20524279)
- 57) Sifontis NM, et al. Transplantation. 2006 ; 82 : 1698-702. (PMID : 17198262)
- 58) Kim CJ, et al. Int J Urol. 1998 ; 5 : 100-2. (PMID : 9535611)
- 59) Maddocks JL, et al. Lancet. 1986 ; 1 : 156. (PMID : 2867372)
- 60) Masuda M, et al. Am J Hematol. 1998 ; 57 : 72-6. (PMID : 9423821)
- 61) Smak Gregoor PJ, et al. Nephrol Dial Transplant. 1999 ; 14 : 706-8. (PMID : 10193823)
- 62) Kobayashi M, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2004 ; 309 : 1029-35. (PMID : 14978191)
- 63) Hesselink DA, et al. Am J Transplant. 2005 ; 5 : 987-94. (PMID : 15816878)
- 64) Mignat C. Drug Saf. 1997 ; 16 : 267-78. (PMID : 9113494)
- 65) 心移植患者における薬物動態（海外）（2003年1月31日承認、申請資料概要へ.1-1)
- 66) Miura M, et al. Ther Drug Monit. 2008 ; 30 : 46-51. (PMID : 18223462)
- 67) Pieper AK, et al. Nephrol Dial Transplant. 2004 ; 19 : 2630-3. (PMID : 15304561)
- 68) Borrows R, et al. Ther Drug Monit. 2005 ; 27 : 442-50. (PMID : 16044100)
- 69) Borrows R, et al. Ther Drug Monit. 2007 ; 29 : 122-6. (PMID : 17304160)
- 70) Kuypers DR, et al. Clin Pharmacol Ther. 2005 ; 78 : 81-8. (PMID : 16003296)
- 71) Bernard O, et al. Drug Metab Dispos. 2004 ; 32 : 775-8. (PMID : 15258099)
- 72) Soars MG, et al. Drug Metab Dispos. 2004 ; 32 : 140-8. (PMID : 14709631)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

| 効能又は効果  | 用法及び用量  |
|---|---|
| <p>○腎移植後の難治性拒絶反応の治療<br/>(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)</p> <p>○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制<br/>腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植</p> <p>○ループス腎炎</p> <p>○造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制</p> | <p><b>〈腎移植〉</b></p> <p>○腎移植後の難治性拒絶反応の治療<br/>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。</p> <p>○腎移植における拒絶反応の抑制<br/>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。<br/>小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回300~600mg/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2,000mgを上限とする。</p> <p><b>〈心移植、肝移植、肺移植、脾移植における拒絶反応の抑制〉</b><br/>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。</p> <p><b>〈ループス腎炎〉</b><br/>成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回250~1,000mg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。<br/>小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回150~600mg/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2,000mgを上限とする。</p> <p><b>〈造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制〉</b><br/>成人：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回250~1,500mg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が、1日3,000mgを上限とし、1日3回食後経口投与することもできる。<br/>小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回300~600mg/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2,000mgを上限とする。</p> |

<DAILY MED (USA)、2022年12月検索>

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| 国名  | 米国                            |
| 会社名   | Avet Pharmaceuticals Inc      |
| 販売名   | MYCOPHENOLATE MOFETIL capsule |
| 剤形・規格   | 250mg                         |
| <b>INDICATIONS AND USAGE</b>  |                               |
| Mycophenolate mofetil (MMF) is indicated for the prophylaxis of organ rejection, in recipients of allogeneic kidney, heart or liver transplants, in combination with other immunosuppressants.  |                               |
| <b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b>  |                               |
| <b>2.1 Important Administration Instructions</b>  |                               |
| <b>Mycophenolate mofetil should not be used without the supervision of a physician with experience in immunosuppressive therapy.</b>  |                               |
| <u>Mycophenolate Mofetil Capsules</u>   |                               |
| Mycophenolate mofetil capsules should not be used interchangeably with mycophenolic acid delayed-release tablets without supervision of a physician with experience in immunosuppressive therapy because the rates of absorption following the administration of mycophenolate mofetil capsules and mycophenolic acid delayed-release tablets are not equivalent.                             |                               |
| Mycophenolate mofetil capsules should not be opened or crushed. Patients should avoid inhalation or contact of the skin or mucous membranes with the powder contained in mycophenolate mofetil capsules. If such contact occurs, they must wash the area of contact thoroughly with soap and water. In case of ocular contact, rinse eyes with plain water.                                   |                               |
| The initial oral dose of mycophenolate mofetil should be given as soon as possible following kidney, heart or liver transplant. It is recommended that mycophenolate mofetil be administered on an empty stomach. In stable transplant patients, however, mycophenolate mofetil may be administered with food if necessary.   |                               |
| Patients should be instructed to take a missed dose as soon as they remember, except if it is closer than 2 hours to the next scheduled dose; in this case, they should continue to take mycophenolate mofetil at the usual times.  |                               |
| <b>2.2 Dosing for Kidney Transplant Patients: Adults and Pediatrics</b>   |                               |
| <u>Adults</u>   |                               |
| The recommended dosage for adult kidney transplant patients is 1 g orally, twice daily (daily dose of 2 g).   |                               |
| <u>Pediatrics (3 months and older)</u>  |                               |
| Pediatric dosing is based on body surface area (BSA). The recommended dose of mycophenolate mofetil for oral suspension for pediatric kidney transplant patients 3 months and older is 600 mg/m <sup>2</sup> , administered twice daily (maximum daily dose of 2 g or 10 mL of the oral suspension). Pediatric patients with BSA ≥ 1.25 m <sup>2</sup> may be dosed with capsules as follows: |                               |
| <b>2.3 Dosing for Heart Transplant Patients: Adults</b>   |                               |
| The recommended dosage of mycophenolate mofetil for adult heart transplant patients is 1.5 g orally administered twice daily (daily dose of 3 g).   |                               |
| <b>2.4 Dosing for Liver Transplant Patients: Adults</b>   |                               |
| The recommended dosage of mycophenolate mofetil for adult liver transplant patients is 1.5 g administered orally twice daily (daily dose of 3 g).   |                               |
| <b>2.5 Dosing Adjustments: Patients with Renal Impairment, Neutropenia</b>  |                               |
| <u>Renal Impairment</u>   |                               |
| No dose adjustments are needed in kidney transplant patients with delayed graft function postoperatively. In kidney transplant patients with severe chronic impairment of the graft (GFR <25 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ), do not administer doses of mycophenolate mofetil greater than 1 g twice a day. These patients should be carefully monitored.                                       |                               |
| <u>Neutropenia</u>  |                               |
| If neutropenia develops (ANC <1.3 x 10 <sup>3</sup> /μL), dosing with mycophenolate mofetil should be interrupted or reduced, appropriate diagnostic tests performed, and the patient managed appropriately.  |                               |

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

|            | Drug Name             | Category |
|------------|-----------------------|----------|
| オーストラリアの分類 | mycophenolate mofetil | D        |

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category D：

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### 本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉碎

##### 脱カプセルの安定性試験

##### ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250mg 「NIG」

ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250mg 「NIG」の脱カプセルの安定性を 25℃・75%RH、曝光下の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であった。

#### ●カプセル内容物 25℃・75%RH [遮光・開放]

| 試験項目                          | 保存期間        |             |
|-------------------------------|-------------|-------------|
|                               | 開始時         | 4 週         |
| 性状 n=3                        | 白色の粉末       | 白色の粉末       |
| 含量 (%) ※ n=3<br><96.0~104.0%> | 98.42~99.93 | 98.01~98.34 |

※：表示量に対する含有率 (%)

#### ●カプセル内容物 25℃・曝光量 60 万 Lx・hr [気密容器]

| 試験項目                          | 総曝光量        |             |
|-------------------------------|-------------|-------------|
|                               | 開始時         | 60 万 Lx・hr  |
| 性状 n=3                        | 白色の粉末       | 白色の粉末       |
| 含量 (%) ※ n=3<br><96.0~104.0%> | 98.42~99.93 | 97.02~98.31 |

※：表示量に対する含有率 (%)

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

### ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250mg 「NIG」

#### 1) 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

##### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

#### 2) 試験結果

|                                      | 崩壊懸濁試験                   | 通過性試験          |
|--------------------------------------|--------------------------|----------------|
| ミコフェノール酸<br>モフェチルカプセル<br>250mg 「NIG」 | 5 分で崩壊せず 10 分以内に崩壊・懸濁した。 | 8Fr.チューブを通過した。 |

※：ディスペンサー内にカプセルが付着しやすいため、強めに振る必要がある

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

## 2. その他の関連資料

ミコフェノール酸モフェチルによる治療を受ける方へ



ミコフェノール酸モフェチルカプセル「NIG」を服用される女性の患者さんへ

