

セルセプトカプセル250  
セルセプト懸濁用散31.8%  
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は中外製薬株式会社に  
あります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

中外製薬株式会社

セルセプトカプセル 250、セルセプト懸濁用散 31.8%に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	セルセプトカプセル250、 セルセプト懸濁用散31.8%	有効成分	ミコフェノール酸 モフェチル
製造販売業者	中外製薬株式会社	薬効分類	87399
提出年月		令和元年6月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">先天性奇形, 流産</a>	4	<a href="#">悪性リンパ腫, リンパ増殖性疾患, 悪性腫瘍 (特に皮膚)</a>	10	<a href="#">なし</a>	12
<a href="#">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</a>	5	<a href="#">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</a>	11		
<a href="#">感染症 (進行性多巣性白質脳症 (PML), BK ウイルス腎症を含む)</a>	6				
<a href="#">消化管潰瘍, 消化管出血, 消化管穿孔, イレウス</a>	7				
<a href="#">重度の下痢</a>	7				
<a href="#">アレルギー反応</a>	8				
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">なし</a>					12頁

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>	13
追加の医薬品安全性監視活動	
<a href="#">なし</a>	13
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">なし</a>	14

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>	15
追加のリスク最小化活動	
<a href="#">医療従事者向け資材の作成と提供</a>	15
<a href="#">患者向け資材の作成と提供</a>	15

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和 年 月 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

氏名：中外製薬株式会社

代表取締役社長 小坂 達朗 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	(1) 平成11年9月22日 (2) 平成27年8月17日	薬効分類	87399
再審査期間	(1) <u>10年</u>	承認番号	(1) 21100AMY00240000 (2) 22700AMX00733000
国際誕生日	1995年5月3日		
販売名	(1) セルセプトカプセル250 (2) セルセプト懸濁用散31.8%		
有効成分	ミコフェノール酸 モフェチル		
含量及び剤型	(1) 1カプセル中にミコフェノール酸 モフェチル250mg を含有する。 (2) 1ボトル110g 中にミコフェノール酸 モフェチル34.98g を含有する。		

<p>用法及び用量</p>	<p>&lt;腎移植&gt;</p> <p>○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。</p> <p>○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。</p> <p>&lt;心移植，肝移植，肺移植，膵移植における拒絶反応の抑制&gt;</p> <p>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>&lt;ループス腎炎&gt;</p> <p>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。</p>
<p>効能又は効果</p>	<p>○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)</p> <p>○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</p> <p>○ループス腎炎</p>
<p>承認条件</p>	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。</p>
<p>備考</p>	<p>・承認事項一部変更承認年月日（効能又は効果，用法及び用量の追加に係るもの）は以下のとおり。</p> <p>○平成12年12月22日：腎移植における拒絶反応の抑制の適応追加</p> <p>○平成15年1月31日：心移植，肝移植，肺移植における拒絶反応の抑制の適応追加</p> <p>○平成17年2月9日：膵移植における拒絶反応の抑制の適応追加</p> <p>○平成23年9月16日：腎移植における拒絶反応の抑制に小児の用法及び用量の追加</p> <p>○平成28年5月13日：ループス腎炎の適応追加</p> <p>・腎移植，心移植，肝移植，肺移植，膵移植の適応に係る再審査期間は終了している。</p>

## 変更の履歴

前回提出日：

医薬品リスク管理計画書：2016年11月15日

変更内容の概要：

1. 再審査期間，用法及び用量について記載整備
2. 「1.1 安全性検討事項」の重要な特定されたリスクの先天性奇形，流産について，「妊娠の可能性のある婦人」から「妊娠の可能性のある女性」へ記載を変更。妊娠する可能性のある女性に投与する際の注意事項として「重要な基本的注意」から「特定の背景を有する患者に関する注意」へ記載を変更。「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の記載を削除。
3. 「4.リスク最小化計画の概要」の追加のリスク最小化活動の医療従事者向け資材の作成と提供について，「妊娠の可能性のある婦人」から「妊娠の可能性のある女性」へ記載を変更。  
(以上すべて軽微改訂)

変更理由：

1～3. 添付文書新記載要領に基づく本剤添付文書改訂のため。

# 1. 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
先天性奇形, 流産	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内外臨床試験及び国内製造販売後調査からの報告はない。国内の製造販売後の自発報告において、本剤の販売開始（1999年11月24日）から2016年2月末までの累積集計で、自然流産（6週～7週）及び胎児死亡が各1例、先天性奇形（外耳道閉鎖，小耳症等）を有する児の出産例が1例報告されている。</p> <p>全米移植妊娠登録機関（NTPR：National Transplantation Pregnancy Registry）に報告された北米在住の臓器移植女性患者990例における妊娠1547件について、本剤を含む複数の免疫抑制剤を服用した腎移植患者18例から妊娠26件が報告され、15件が生産、11件が自然流産であり、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>1,2)</sup>。1995年から2007年にかけて集積された海外市販後データの報告では、妊娠中にミコフェノール酸が投与された女性77例において、自然流産が25例、胎児又は新生児の奇形が14例確認され、そのうち6例に耳の異常が認められた<sup>3)</sup>。また他の文献では本剤投与後の流産のリスクについて45%<sup>4)</sup>と報告されている。なお、一般的に自然流産の頻度は全妊娠の8%～15%<sup>5)</sup>と報告されている。</p> <p>上記の報告及び事象の重篤性を踏まえて本剤の重要な特定されたリスクとした。</p> <p>1) Sifontis NM, et al. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. Transplantation. 2006;82:1698-1702</p> <p>2) Sifontis NM, et al. WORLD TRANSPLANT CONGRESS 2006 ORAL ABSTRACTS American Journal of Transplantation; Vol.6, Suppl.s2, p162;2006</p> <p>3) Prescribing Information for mycophenolate. RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY (REMS) Single Shared System for Mycophenolate;2013</p> <p>4) Hoeltzenbein M, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. Am J Med Genet A. 2012 Mar;158A(3):588-96</p> <p>5) 医学書院医学大辞典第2版;2009年2月15日発行</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動 特になし</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>本事象の発現は非常に稀であるため、通常の医薬品安全性監視活動として個別症例の収集・評価を中心に行うことが妥当であると考えた。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動</li> </ul> <p>通常のリスク最小化活動として添付文書の「警告」の項に、妊娠する可能性のある女性に投与する際の注意事項として、避妊の必要性や、問診や妊娠検査等により妊娠していないことを定期的に確認すること等を記載し、注意喚起を行う。「禁忌」の項に妊婦又は妊娠している可能性のある女性を設定する。「特定の背景を有する患者に関</p>

	<p>する注意」の項に、妊娠する可能性のある <u>女性</u> に使用する際の注意事項について、患者に説明し理解させた後使用するよう記載する。また、妊娠中に本剤を服用した患者における催奇形性および流産の報告について記載する。</p> <p>また、患者向医薬品ガイドに本リスクについて記載し、注意喚起を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・追加のリスク最小化活動</li> </ul> <p>(1) 医療従事者向け資材の作成と提供</p> <p>(2) 患者向け資材の作成と提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>(1) 本剤の催奇形性に関する情報を医療従事者へ提供するため、また医療従事者が、本リスク及び避妊の徹底を患者に理解させた上で本剤による治療を行うため選択した。</p> <p>(2) 本剤に催奇形性があること、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、服用前・服用中及び服用中止後6週間は避妊すること、妊娠したと考えられる場合は直ちに担当医に相談することについて、患者が十分に理解し、確実な避妊を実行するため選択した。</p>
<p>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</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外の主要な臨床試験の本剤投与群において、以下のとおりこれらの有害事象が報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・心移植試験（n=289）：貧血42.9%，白血球減少30.4%，血小板減少23.5%</li> <li>・肝移植試験（n=277）：貧血43.0%，白血球減少45.8%，血小板減少38.3%</li> <li>・腎移植試験（2000mg/日投与群：n=336，3000mg/日投与群：n=330）：貧血25.6%，25.8%，白血球減少23.2%，34.5%</li> </ul> <p>国内の「腎移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果追加時までの臨床試験（安全性評価対象281例）及び製造販売後調査（安全性評価対象1,399例）においてこれらの副作用が報告されている（汎血球減少：1.4%，好中球減少：0.6%，白血球減少：臨床試験において18.5%・製造販売後調査において9.5%・試験及び調査合算において12.0%，血小板減少：1.7%，貧血：5.8%）。</p> <p>本剤はグアノシンヌクレオチド合成のデノボ経路を阻害することにより、T細胞及びB細胞の増殖を優先的に阻害する。グアノシンヌクレオチドの合成が阻害されると、他の骨髄球を含むあらゆる増殖細胞の増殖が阻害される可能性がある。</p> <p>国内外臨床試験及び国内製造販売後調査にて報告されており、これらの事象の発現は本剤の作用機序からも類推されること、また、本事象の発現により重篤な転帰に至るおそれがあることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>特になし</p> <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動として、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、赤芽球癆の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動</li> </ul> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項にて注意喚起を行う。加えて、患者向医薬品ガイドに本リスクについて記載し、注意喚起を行う。</p>

	<p>・追加のリスク最小化活動 特になし</p> <p><b>【選択理由】</b> 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，赤芽球癆について確実に情報提供を行い，適切な使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>感染症（進行性多巣性白質脳症（PML），BK ウイルス腎症を含む）</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 海外の主要な臨床試験の本剤投与群において，以下のとおりこれらの有害事象発現が報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・心移植試験（n=289）：感染25.6%</li> <li>・肝移植試験（n=277）：感染27.1%</li> <li>・腎移植試験（2000mg/日投与群 n=336，3000mg/日投与群：n=330）：感染18.2%，20.9%</li> </ul> <p>国内の製造販売後調査（安全性評価対象1,399例）において主な副作用として報告されている（サイトメガロウイルス感染：12.7%）。</p> <p>本剤は免疫抑制剤であり，二次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。また，B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化が現れることがある。海外臨床試験において本剤投与で高頻度に認められ，国内でも主な副作用として報告されていること，さらに本剤の作用機序からも明らかであることから，特定されたリスクとした。</p> <p>なお，上記臨床試験では認められていないものの，本剤投与患者において，JCウイルスの再活性化により進行性多巣性白質脳症（PML）が発現する可能性がある。同様に上記臨床試験では認められていないものの，BKウイルスの感染によりBKウイルス腎症となる可能性があることから，両者についても本剤の特定されたリスクと考える。</p> <p>感染症（進行性多巣性白質脳症（PML），BK ウイルス腎症を含む）の発現により，本剤の投与中止に至ることや重篤な転帰に至るおそれがあることから，重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動 特になし</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 通常の医薬品安全性監視活動として，感染症（進行性多巣性白質脳症（PML），BK ウイルス腎症を含む）の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： <b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項にて注意喚起を行う。加えて，患者向医薬品ガイドに本リスクについて記載し，注意喚起を行う。</li> <li>・追加のリスク最小化活動 特になし</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 感染症（進行性多巣性白質脳症（PML），BK ウイルス腎症を含む）について確実に情報提供を行い，適切な使用に関する理解を促すため。</p>

消化管潰瘍，消化管出血，消化管穿孔，イレウス	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外の主要な臨床試験の本剤投与群において，以下のとおりこれらの有害事象発現が報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・心移植試験（n=289）：胃潰瘍2.1%，食道潰瘍1.7%，十二指腸潰瘍1.0%，歯周潰瘍0.7%，腸潰瘍0.7%，消化性潰瘍0.7%，メレナ6.2%，胃腸出血2.8%，歯肉出血2.4%，直腸出血1.0%，十二指腸潰瘍出血0.3%，消化性潰瘍症候群0.3%，出血性胃潰瘍0.3%，大腸穿孔0.3%，イレウス1.7%</li> <li>・肝移植試験（n=277）：口腔内潰瘍形成4.7%，胃潰瘍3.2%，食道潰瘍1.4%，潰瘍性口内炎1.4%，消化性潰瘍0.4%，穿孔性消化性潰瘍0.4%，出血性胃潰瘍0.4%，胃腸出血8.3%，出血2.2%，歯肉出血0.4%，出血性胃潰瘍0.4%，小腸穿孔1.1%，腸管穿孔0.4%，イレウス3.6%</li> <li>・腎移植試験（2000mg/日投与群 n=336，3000mg/日投与群：n=330）：報告なし。</li> </ul> <p>国内の「腎移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果追加時までの臨床試験（安全性評価対象281例）及び製造販売後調査（安全性評価対象1,399例）においてこれらの副作用が報告されている（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%）。</p> <p>国内外臨床試験及び国内製造販売後調査において，関連事象が広く報告されており，また，本事象の発現により本剤の投与中止に至ることや重篤な転帰に至るおそれがあることから，消化管潰瘍，消化管出血，消化管穿孔，イレウスを重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動 特になし</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動として，消化管潰瘍，消化管出血，消化管穿孔，イレウスの発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項にて注意喚起を行う。加えて，患者向医薬品ガイドに本リスクについて記載し，注意喚起を行う。</li> <li>・追加のリスク最小化活動 特になし</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>消化管潰瘍，消化管出血，消化管穿孔，イレウスについて確実に情報提供を行い，適切な使用に関する理解を促すため。</p>
重度の下痢	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外の主要な臨床試験の本剤投与群において，以下のとおりこれらの有害事象発現が報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・心移植試験（n=289）：下痢45.3%</li> <li>・肝移植試験（n=277）：下痢51.3%</li> <li>・腎移植試験（2000mg/日投与群 n=336，3000mg/日投与群：n=330）：下痢31.0%</li> </ul>

	<p>国内の製造販売後調査（安全性評価対象1,399例）において主な副作用として下痢が報告されている（11.8%）。</p> <p>腸管上皮は増殖活性が大きいため、有糸分裂阻害剤によって特に損傷を受けやすく、本剤の活性代謝物の局所濃度が上昇すると、消化管への影響の発現頻度が高まる可能性がある。</p> <p>国内外臨床試験及び国内製造販売後調査において重度の下痢が発現しており、作用機序からも本剤の関連が考えられること、また、本事象の発現により、本剤の投与中止に至ることがあると考えられることから重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>特になし</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常の医薬品安全性監視活動として、重度の下痢の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動</li> </ul> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項にて注意喚起を行う。加えて、患者向医薬品ガイドに本リスクについて記載し、注意喚起を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 追加のリスク最小化活動</li> </ul> <p>特になし</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>重度の下痢について確実に情報提供を行い、適切な使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>アレルギー反応</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外の主要な臨床試験の本剤投与群において、以下のとおりこれらの有害事象発現が報告されている。なお、国内臨床試験及び製造販売後調査では報告されていない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 心移植試験（n=289）：アレルギー反応2.4%，アナフィラキシー反応0.3%</li> <li>・ 肝移植試験（n=277）：アレルギー反応2.2%</li> <li>・ 腎移植試験（2000mg/日投与群 n=336，3000mg/日投与群：n=330）：報告なし。</li> </ul> <p>海外臨床試験から報告があり、重篤度によっては致命的になりうる事象であることから、アレルギー反応を重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>特になし</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常の医薬品安全性監視活動として、アレルギー反応の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動</li> </ul> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「重大な副作用」の項にて注意喚起を行う。加えて、患者向医薬品ガイドに本リスクについて記載し、注意喚起を行</p>

	<p>う。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・追加のリスク最小化活動 特になし</li></ul> <p><b>【選択理由】</b> アレルギー反応について確実に情報提供を行い、適切な使用に関する理解を促すため。</p>
--	--

## 重要な潜在的リスク

### 悪性リンパ腫，リンパ増殖性疾患，悪性腫瘍（特に皮膚）

重要な潜在的リスクとした理由：

海外の主要な臨床試験の本剤投与群において，以下のとおりこれらの有害事象発現が報告されている。

- ・心移植試験（n=289）：肉腫0.7%，癌（全身）1.0%，消化器癌0.7%，前立腺癌0.3%，皮膚癌3.5%
- ・肝移植試験（n=277）：癌瘍：0.7%，肝臓癌0.4%，リンパ腫様反応0.4%，皮膚癌0.7%
- ・腎移植試験（2000mg/日投与群 n=336，3000mg/日投与群：n=330）：報告なし。

国内の「腎移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果追加時までの臨床試験（安全性評価対象281例）及び製造販売後調査（安全性評価対象1,399例）においてこれらの副作用が報告されている（悪性リンパ腫：0.2%，リンパ増殖性疾患：0.7%，悪性腫瘍（特に皮膚）：0.7%）。

他の免疫抑制剤と同様に，累積投与によって悪性疾患の発現率が上昇する一方で，本剤は保護作用も有すると考えられるデータも存在する<sup>6)7)8)</sup>ことから，悪性リンパ腫，リンパ増殖性疾患，悪性腫瘍（特に皮膚）を重要な潜在的リスクとした。

6) Majd N, et al. A Review of the Potential Utility of Mycophenolate Mofetil as a Cancer Therapeutic. Journal of Cancer Research. Volume 2014 2014;1-12

7) Allison AC, et al. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. Immunopharmacology. 2000 May;47(2-3):85-118

8) Végso G, et al. Antiproliferative and apoptotic effects of mycophenolic acid in human B-cell non Hodgkin lymphomas. Leuk Res. 2007 Jul;31(7):1003-8

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動  
特になし

#### 【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動として，悪性リンパ腫，リンパ増殖性疾患，悪性腫瘍（特に皮膚）の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- ・通常のリスク最小化活動  
通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項にて注意喚起を行う。加えて，患者向医薬品ガイドに本リスクについて記載し，注意喚起を行う。

- ・追加のリスク最小化活動  
特になし

#### 【選択理由】

悪性リンパ腫，リンパ増殖性疾患，悪性腫瘍（特に皮膚）について確実に情報提供を行い，適切な使用に関する理解を促すため。

ヒポキサンチン-グアニール-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

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤はイノシンモノホスフェイト脱水素酵素 (IMPDH) 阻害剤であり、ヒポキサンチン・グアニール-ホスホリボシルトランスフェラーゼ (HGPRT) は IMPDH の産生における触媒となるため、HGPRT の遺伝的欠損 (Lesch-Nyhan 症候群, Kelley-Seegmiller 症候群等) の増悪 (神経症状, 高尿酸血症等) が考えられる。仮説的なリスクであり、国内外においてヒポキサンチン-グアニール-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の報告はないものの、重篤な転帰に至る可能性があるため重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動  
特になし

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動として、ヒポキサンチン-グアニール-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の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動  
通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項にて、注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動  
特になし

【選択理由】

ヒポキサンチン-グアニール-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について確実に情報提供を行い、適切な使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報
---------

特になし
------

1.2 有効性に関する検討事項

特になし
------

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： (1) 個別症例 of 収集・評価 (2) 研究報告：文献等収集及び評価 (3) 外国措置報告：海外における措置情報 of 収集及び評価 (4) 有害事象（死亡を含む） of データマイニング手法等によるシグナル検出及び評価
追加 of 医薬品安全性監視活動
特になし

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特になし

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： (1) 添付文書の作成（改訂） (2) 患者向医薬品ガイド	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成と提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 先天性奇形，流産</p> <p><b>【目的】</b> 医療従事者に対して，妊娠中の本剤の曝露による流産及び先天異常のリスクを周知するとともに，妊娠する可能性がある <u>女性</u> へ投与する場合には，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，本剤投与前，投与中及び投与終了6週後までの確実な避妊法の実施を徹底させ，妊娠が疑われる場合には直ちに担当医に連絡するよう患者指導を行うこと，問診や妊娠検査を行う等により定期的に妊娠していないことを確認すること等について，確実な情報提供を行う。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医薬情報担当者（以下，MR）が本剤の全納入施設に対し，新規納入時および定期的に医療従事者向け資材を用いて情報提供する。</li> <li>・ 医療従事者向け資材を企業ホームページに掲載する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> 評価の予定時期：2年に1回。ただし，安全性検討事項に該当する情報を入手した場合はその都度。 更なる措置：安全性検討事項に該当する情報を検討し，更なる措置の要否も含めて資材の改訂を検討する。</p>
患者向け資材の作成と提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 先天性奇形，流産</p> <p><b>【目的】</b> 患者に対して，妊娠中の本剤の曝露による流産及び先天異常のリスクの増加，本剤投与前，投与中及び投与終了6週後までの避妊，妊娠検査等による妊娠していないことの定期的な確認，妊娠が疑われる場合には直ちに担当医に相談すること等に関する確実な情報提供を行う。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ MR が本剤の全納入施設に対し，患者向け資材を提供し，医療従事者を介して確実な情報提供を行う。</li> <li>・ 患者向け資材を企業ホームページに掲載する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措</b></p>

置】

評価の予定時期：2年に1回。ただし，安全性検討事項に該当する情報を入手の都度。

更なる措置：安全性検討事項に該当する情報を検討し，更なる措置の要否も含めて資材の改訂を検討する。

## 5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
(1) 個別症例の収集・評価				
(2) 研究報告：文献等収集及び評価				
(3) 外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価				
(4) 有害事象（死亡を含む）のデータマイニング手法等によるシグナル検出及び評価				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
特になし	—	—	—	—

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する 調査・試験 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
特になし	—	—	—	—

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
(1) 添付文書 of 作成（改訂）		
(2) 患者向医薬品ガイド		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる 予定 of 時期	実施状況
医療従事者向資材 of 作成と提供	2年に1回。 ただし，安全性検討事項に該当する情報を入手 of 都度。	実施中
患者向資材 of 作成と提供	2年に1回。 ただし，安全性検討事項に該当する情報を入手 of 都度。	実施中