

MMF休薬期間と理由

□⁰ なし □¹ あり(以下記入して下さい)

| 休薬期間 | 休薬理由 |
|-------------------|------|
| 20 年 月 日～20 年 月 日 | |
| 20 年 月 日～20 年 月 日 | |
| 20 年 月 日～20 年 月 日 | |

併用薬剤・併用療法

□⁰ なし □¹ あり(以下記入して下さい)

| 併用薬剤・併用療法の種類 | 治療期間 |
|--|-------------------|
| <input type="checkbox"/> プレドニゾン (プレドニン) | 20 年 月 日～20 年 月 日 |
| <input type="checkbox"/> メチルプレドニゾン (メドロール) | 20 年 月 日～20 年 月 日 |
| <input type="checkbox"/> シクロスポリン (ネオーラル、サンディミュン) | 20 年 月 日～20 年 月 日 |
| <input type="checkbox"/> タクロリムス (プロGRAF) | 20 年 月 日～20 年 月 日 |
| <input type="checkbox"/> バシリキシマブ (シムレクト) | 20 年 月 日～20 年 月 日 |
| <input type="checkbox"/> アザチオプリン (アザニン ^R 、イムラン ^R) | 20 年 月 日～20 年 月 日 |
| <input type="checkbox"/> ミゾリビン (ブレディニン ^R) | 20 年 月 日～20 年 月 日 |
| <input type="checkbox"/> 生ワクチン () | 20 年 月 日～20 年 月 日 |
| <input type="checkbox"/> アシクロビル (アクチダス ^R 、ゾラビックス ^R など) | 20 年 月 日～20 年 月 日 |
| <input type="checkbox"/> バラシクロビル (バルトレックス ^R) | 20 年 月 日～20 年 月 日 |
| <input type="checkbox"/> ガンシクロビル (デノシン ^R) | 20 年 月 日～20 年 月 日 |
| <input type="checkbox"/> その他 () | 20 年 月 日～20 年 月 日 |
| <input type="checkbox"/> その他 () | 20 年 月 日～20 年 月 日 |

薬物動態検査前1週間の併用薬剤の投与量 試験治療開始9ヶ月後(±2週間)＞

| シクロスポリン | | | | タクロリムス | | | | | |
|------------------|---|-----|---|-------------------|----|-----|---|---|------|
| 投与日 | | 投与量 | | 投与日 | | 投与量 | | | |
| 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 | 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 |
| 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 | 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 |
| 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 | 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 |
| 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 | 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 |
| 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 | 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 |
| 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 | 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 |
| 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 | 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 |
| 抗ウイルス剤 (ガンシクロビル) | | | | 抗ウイルス剤 その他の薬剤 () | | | | | |
| 投与日 | | 投与量 | | 投与日 | | 投与量 | | | |
| 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 | 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 |
| 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 | 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 |
| 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 | 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 |
| 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 | 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 |
| 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 | 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 |
| 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 | 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 |
| 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 | 20 | 年 | 月 | 日 | mg/日 |

腎移植後7ヶ月から12ヶ月の拒絶反応発現の有無

⁰ なし ¹ あり(以下記入して下さい)

| 拒絶反応の診断日 | | | | 移植腎の廃絶確認日 | | | |
|----------|---|---|---|-----------|---|---|---|
| 20 | 年 | 月 | 日 | 20 | 年 | 月 | 日 |

拒絶反応に対する治療

| 治療法 | 投与量 | 治療期間 | | | | | | | | |
|---|------|------|---|---|---|---|----|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> ¹ メチルプレドニゾロンパルス療法 | mg/日 | 20 | 年 | 月 | 日 | ~ | 20 | 年 | 月 | 日 |
| <input type="checkbox"/> ² ムロモナブ-CD3 | mg/日 | 20 | 年 | 月 | 日 | ~ | 20 | 年 | 月 | 日 |
| <input type="checkbox"/> ³ 塩酸グスペリムス | mg/日 | 20 | 年 | 月 | 日 | ~ | 20 | 年 | 月 | 日 |
| <input type="checkbox"/> ⁴ リツキシマブ | mg/日 | 20 | 年 | 月 | 日 | ~ | 20 | 年 | 月 | 日 |
| <input type="checkbox"/> ⁵ その他() | | 20 | 年 | 月 | 日 | ~ | 20 | 年 | 月 | 日 |
| <input type="checkbox"/> ⁶ その他() | | 20 | 年 | 月 | 日 | ~ | 20 | 年 | 月 | 日 |

腎移植後11-13ヶ月時の腎生検(12ヶ月時±4週間)

| 実施日 | 所見 |
|----------------|--|
| 20 年 月 日 | <input type="checkbox"/> ¹ 正常 normal <input type="checkbox"/> ² 超急性拒絶反応 hyperacute rejection <input type="checkbox"/> ³ 境界領域変化 borderline changes (very mild acute rejection) <input type="checkbox"/> ⁴ 急性拒絶反応 acute rejection { Ia Ib II a II b III} <input type="checkbox"/> ⁵ chronic allograft nephropathy {I (mild) II (moderate) III (sever)} <input type="checkbox"/> ⁶ その他の所見() |

拒絶反応診断時の腎生検

| 実施日 | 所見 |
|----------------|--|
| 20 年 月 日 | <input type="checkbox"/> ¹ 正常 normal <input type="checkbox"/> ² 超急性拒絶反応 hyperacute rejection <input type="checkbox"/> ³ 境界領域変化 borderline changes (very mild acute rejection) <input type="checkbox"/> ⁴ 急性拒絶反応 acute rejection { Ia Ib II a II b III} <input type="checkbox"/> ⁵ chronic allograft nephropathy {I (mild) II (moderate) III (sever)} <input type="checkbox"/> ⁶ その他の所見() |

拒絶反応診断時の腎生検

| 実施日 | 所見 |
|----------------|--|
| 20 年 月 日 | <input type="checkbox"/> ¹ 正常 normal <input type="checkbox"/> ² 超急性拒絶反応 hyperacute rejection <input type="checkbox"/> ³ 境界領域変化 borderline changes (very mild acute rejection) <input type="checkbox"/> ⁴ 急性拒絶反応 acute rejection { Ia Ib II a II b III} <input type="checkbox"/> ⁵ chronic allograft nephropathy {I (mild) II (moderate) III (sever)} <input type="checkbox"/> ⁶ その他の所見() |

臨床所見

| 項目 | 単位 | 試験治療開始後 9ヶ月時 | 試験治療開始後 12ヶ月時 |
|----|------|-----------------|------------------|
| | | 20 / / | 20 / / |
| 身長 | cm | | |
| 体重 | kg | | |
| 血圧 | mmHg | / | / |

尿検査

| 項目 | 試験治療開始 後9ヶ月時 | 試験治療開始 後12ヶ月時 | 腎移植後11-13ヶ月 時の腎生検時 |
|-------|--|--|--|
| | 20 / / | 20 / / | 20 / / |
| 尿潜血定性 | <input type="checkbox"/> ¹ - <input type="checkbox"/> ² ± <input type="checkbox"/> ³ 1+ <input type="checkbox"/> ⁴ 2+ <input type="checkbox"/> ⁵ 3+ | <input type="checkbox"/> ¹ - <input type="checkbox"/> ² ± <input type="checkbox"/> ³ 1+ <input type="checkbox"/> ⁴ 2+ <input type="checkbox"/> ⁵ 3+ | <input type="checkbox"/> ¹ - <input type="checkbox"/> ² ± <input type="checkbox"/> ³ 1+ <input type="checkbox"/> ⁴ 2+ <input type="checkbox"/> ⁵ 3+ |
| 尿蛋白定性 | <input type="checkbox"/> ¹ - <input type="checkbox"/> ² ± <input type="checkbox"/> ³ 1+ <input type="checkbox"/> ⁴ 2+ <input type="checkbox"/> ⁵ 3+ | <input type="checkbox"/> ¹ - <input type="checkbox"/> ² ± <input type="checkbox"/> ³ 1+ <input type="checkbox"/> ⁴ 2+ <input type="checkbox"/> ⁵ 3+ | <input type="checkbox"/> ¹ - <input type="checkbox"/> ² ± <input type="checkbox"/> ³ 1+ <input type="checkbox"/> ⁴ 2+ <input type="checkbox"/> ⁵ 3+ |

血液検査

| 項目 | 単位 | 試験治療開始 後9ヶ月時 | 試験治療開始 後12ヶ月時 | 腎移植後11-13ヶ月 時の腎生検時 |
|----------|-------------------------|-----------------|-------------------|-----------------------|
| | | 20 / / | 20 / / | 20 / / |
| 赤血球 | /μL | | × 10 ⁴ | × 10 ⁴ |
| 白血球 | /μL | | | |
| ヘモグロビン | g/dℓ | | | |
| ヘマトクリット | % | | | |
| 好中球数 | /μL | | | |
| 血小板 | mm ³ | | × 10 ⁴ | × 10 ⁴ |
| BUN | mg/dℓ | | | |
| 血清クレアチニン | mg/dℓ | | | |
| 血清尿酸 | mg/dℓ | | | |
| GOT | IU/L | | | |
| GPT | IU/L | | | |
| 推定糸球体ろ過率 | mL/分/1.73m ² | | | |

推定糸球体ろ過率の計算は(付録4)を参照する。

「有害事象あり」の場合、以下に記入して下さい

「CMV感染またはEBV感染あり」の場合、検査値を記入して下さい

| | | |
|------------|---|--------|
| 有害事象名及び検査値 | 有害事象名: | 検査値〔 〕 |
| 発現日 | 20 年 月 日 | |
| 重症度(最悪時) | <input type="checkbox"/> ¹ Grade 1 <input type="checkbox"/> ² Grade 2 <input type="checkbox"/> ³ Grade 3 <input type="checkbox"/> ⁴ Grade 4 <input type="checkbox"/> ⁵ Grade 5 | |
| 試験薬との因果関係 | <input type="checkbox"/> ⁰ 関係なし <input type="checkbox"/> ¹ 関係が否定できない <input type="checkbox"/> ² 関係あり | |
| 転帰日 | 20 年 月 日 | |
| 転帰 | <input type="checkbox"/> ⁰ 消失 <input type="checkbox"/> ¹ 軽快 <input type="checkbox"/> ² 不変 <input type="checkbox"/> ³ 悪化 <input type="checkbox"/> ⁴ 死亡 | |

| | | |
|------------|---|--------|
| 有害事象名及び検査値 | 有害事象名: | 検査値〔 〕 |
| 発現日 | 20 年 月 日 | |
| 重症度(最悪時) | <input type="checkbox"/> ¹ Grade 1 <input type="checkbox"/> ² Grade 2 <input type="checkbox"/> ³ Grade 3 <input type="checkbox"/> ⁴ Grade 4 <input type="checkbox"/> ⁵ Grade 5 | |
| 試験薬との因果関係 | <input type="checkbox"/> ⁰ 関係なし <input type="checkbox"/> ¹ 関係が否定できない <input type="checkbox"/> ² 関係あり | |
| 転帰日 | 20 年 月 日 | |
| 転帰 | <input type="checkbox"/> ⁰ 消失 <input type="checkbox"/> ¹ 軽快 <input type="checkbox"/> ² 不変 <input type="checkbox"/> ³ 悪化 <input type="checkbox"/> ⁴ 死亡 | |

| | | |
|------------|---|--------|
| 有害事象名及び検査値 | 有害事象名: | 検査値〔 〕 |
| 発現日 | 20 年 月 日 | |
| 重症度(最悪時) | <input type="checkbox"/> ¹ Grade 1 <input type="checkbox"/> ² Grade 2 <input type="checkbox"/> ³ Grade 3 <input type="checkbox"/> ⁴ Grade 4 <input type="checkbox"/> ⁵ Grade 5 | |
| 試験薬との因果関係 | <input type="checkbox"/> ⁰ 関係なし <input type="checkbox"/> ¹ 関係が否定できない <input type="checkbox"/> ² 関係あり | |
| 転帰日 | 20 年 月 日 | |
| 転帰 | <input type="checkbox"/> ⁰ 消失 <input type="checkbox"/> ¹ 軽快 <input type="checkbox"/> ² 不変 <input type="checkbox"/> ³ 悪化 <input type="checkbox"/> ⁴ 死亡 | |

| | | |
|------------|---|--------|
| 有害事象名及び検査値 | 有害事象名: | 検査値〔 〕 |
| 発現日 | 20 年 月 日 | |
| 重症度(最悪時) | <input type="checkbox"/> ¹ Grade 1 <input type="checkbox"/> ² Grade 2 <input type="checkbox"/> ³ Grade 3 <input type="checkbox"/> ⁴ Grade 4 <input type="checkbox"/> ⁵ Grade 5 | |
| 試験薬との因果関係 | <input type="checkbox"/> ⁰ 関係なし <input type="checkbox"/> ¹ 関係が否定できない <input type="checkbox"/> ² 関係あり | |
| 転帰日 | 20 年 月 日 | |
| 転帰 | <input type="checkbox"/> ⁰ 消失 <input type="checkbox"/> ¹ 軽快 <input type="checkbox"/> ² 不変 <input type="checkbox"/> ³ 悪化 <input type="checkbox"/> ⁴ 死亡 | |

| | | |
|------------|---|--------|
| 有害事象名及び検査値 | 有害事象名: | 検査値[] |
| 発現日 | 20 | 年 月 日 |
| 重症度(最悪時) | <input type="checkbox"/> ¹ Grade 1 <input type="checkbox"/> ² Grade 2 <input type="checkbox"/> ³ Grade 3 <input type="checkbox"/> ⁴ Grade 4 <input type="checkbox"/> ⁵ Grade 5 | |
| 試験薬との因果関係 | <input type="checkbox"/> ⁰ 関係なし <input type="checkbox"/> ¹ 関係が否定できない <input type="checkbox"/> ² 関係あり | |
| 転帰日 | 20 | 年 月 日 |
| 転帰 | <input type="checkbox"/> ⁰ 消失 <input type="checkbox"/> ¹ 軽快 <input type="checkbox"/> ² 不変 <input type="checkbox"/> ³ 悪化 <input type="checkbox"/> ⁴ 死亡 | |

日本臨床研究支援ユニットデータセンター FAX : 03-5298-8535

受付時間:10:00~17:00、土曜、日曜、休日、年末年始12/29~1/3を除く TEL : 03-5298-8551

厚生労働科学研究費補助金 小児疾患臨床研究事業「研究課題番号17140201」

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」

中止後追跡調査書

試験治療開始日から1年時

試験治療を中止した時は、試験治療開始日から1年後に本紙を記入し、すみやかにデータセンターにFAX送信して下さい。

本紙はカルテに保管して下さい。

| | | |
|-----------|----------|---|
| 医療機関・診療科名 | | 科 |
| 登録番号 | | |
| 研究責任医師確認日 | 20 年 月 日 | |
| 研究責任医師名 | | 印 |
| 症例報告書作成者 | | 印 |

症例報告書作成者 研究責任医師又は分担医師)は、確認欄に記名捺印または署名して下さい。

研究責任医師は記入内容を点検し、問題がないことを確認した上で記名捺印または署名して下さい。

訂正は、訂正前の記入事項が分かるように二重線を引き、訂正箇所に訂正日および署名または捺印をして下さい。重要事項を訂正する場合には、その理由を訂正箇所の近くに記入して下さい。

拒絶反応の発現の有無

⁰.なし ¹.あり 以下記入して下さい)

| 拒絶反応診断日 |
|----------|
| 20 年 月 日 |

生存の有無

⁰.生存 ¹.死亡 以下記入して下さい)

| 死亡日 | 死亡理由 |
|----------|------|
| 20 年 月 日 | |

移植腎の廃絶の有無

⁰.なし ¹.あり 以下記入して下さい)

| 廃絶確認日 |
|----------|
| 20 年 月 日 |

試験期間中に発現した有害事象の持続状況

有害事象ありの場合、以下に記入して下さい

CMV感染またはEBV感染ありの場合、検査値を記入して下さい

| | | |
|---------------|---|--------------|
| 有害事象名及び検査値 | 有害事象名： _____ | 検査値〔 _____ 〕 |
| 発現日 | 20 _____ 年 _____ 月 _____ 日 | |
| 重症度 (最悪時) | <input type="checkbox"/> ¹ Grade 1 <input type="checkbox"/> ² Grade 2 <input type="checkbox"/> ³ Grade 3 <input type="checkbox"/> ⁴ Grade 4 <input type="checkbox"/> ⁵ Grade 5 | |
| 重篤度 (担当医師の判断) | <input type="checkbox"/> ¹ 死に至るもの <input type="checkbox"/> ² 生命を脅かすもの <input type="checkbox"/> ³ 治療のために入院または入院期間の延長が必要であるもの <input type="checkbox"/> ⁴ 永続的または顕著な障害—機能不全に陥るもの <input type="checkbox"/> ⁵ 先天異常を来たすもの | |
| 試験薬との因果関係 | <input type="checkbox"/> ⁰ 関係なし <input type="checkbox"/> ¹ 関係が否定できない <input type="checkbox"/> ² 関係あり | |
| 転帰日 | 20 _____ 年 _____ 月 _____ 日 | |
| 転帰 | <input type="checkbox"/> ⁰ 消失 <input type="checkbox"/> ¹ 軽快 <input type="checkbox"/> ² 不変 <input type="checkbox"/> ³ 悪化 <input type="checkbox"/> ⁴ 死亡 | |

| | | |
|---------------|---|--------------|
| 有害事象名及び検査値 | 有害事象名： _____ | 検査値〔 _____ 〕 |
| 発現日 | 20 _____ 年 _____ 月 _____ 日 | |
| 重症度 (最悪時) | <input type="checkbox"/> ¹ Grade 1 <input type="checkbox"/> ² Grade 2 <input type="checkbox"/> ³ Grade 3 <input type="checkbox"/> ⁴ Grade 4 <input type="checkbox"/> ⁵ Grade 5 | |
| 重篤度 (担当医師の判断) | <input type="checkbox"/> ¹ 死に至るもの <input type="checkbox"/> ² 生命を脅かすもの <input type="checkbox"/> ³ 治療のために入院または入院期間の延長が必要であるもの <input type="checkbox"/> ⁴ 永続的または顕著な障害—機能不全に陥るもの <input type="checkbox"/> ⁵ 先天異常を来たすもの | |
| 試験薬との因果関係 | <input type="checkbox"/> ⁰ 関係なし <input type="checkbox"/> ¹ 関係が否定できない <input type="checkbox"/> ² 関係あり | |
| 転帰日 | 20 _____ 年 _____ 月 _____ 日 | |
| 転帰 | <input type="checkbox"/> ⁰ 消失 <input type="checkbox"/> ¹ 軽快 <input type="checkbox"/> ² 不変 <input type="checkbox"/> ³ 悪化 <input type="checkbox"/> ⁴ 死亡 | |

| | | |
|---------------|---|--------------|
| 有害事象名及び検査値 | 有害事象名： _____ | 検査値〔 _____ 〕 |
| 発現日 | 20 _____ 年 _____ 月 _____ 日 | |
| 重症度 (最悪時) | <input type="checkbox"/> ¹ Grade 1 <input type="checkbox"/> ² Grade 2 <input type="checkbox"/> ³ Grade 3 <input type="checkbox"/> ⁴ Grade 4 <input type="checkbox"/> ⁵ Grade 5 | |
| 重篤度 (担当医師の判断) | <input type="checkbox"/> ¹ 死に至るもの <input type="checkbox"/> ² 生命を脅かすもの <input type="checkbox"/> ³ 治療のために入院または入院期間の延長が必要であるもの <input type="checkbox"/> ⁴ 永続的または顕著な障害—機能不全に陥るもの <input type="checkbox"/> ⁵ 先天異常を来たすもの | |
| 試験薬との因果関係 | <input type="checkbox"/> ⁰ 関係なし <input type="checkbox"/> ¹ 関係が否定できない <input type="checkbox"/> ² 関係あり | |
| 転帰日 | 20 _____ 年 _____ 月 _____ 日 | |
| 転帰 | <input type="checkbox"/> ⁰ 消失 <input type="checkbox"/> ¹ 軽快 <input type="checkbox"/> ² 不変 <input type="checkbox"/> ³ 悪化 <input type="checkbox"/> ⁴ 死亡 | |

厚生労働科学研究費補助金「小児疾患臨床研究事業」(研究課題番号17140201)
「小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェテルの
有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究」

有害事象緊急報告書記入の手引き

記入上の注意

- 1.該当する項目の口に✓を付けてください。
- 2.有害事象については、研究実施計画書または下記を参照の上、記入してください。

3. 緊急報告義務のある有害事象

- 1)重篤な有害事象
- 2)重症度がGrade4またはGrade5の有害事象
- 3)その他、担当医師が医学的に重要な意味があると判断する有害事象

4.有害事象の定義

試験治療期間中のあらゆる好ましくない症状、徴候、検査値の異常と定義し、試験治療との因果関係は問わない。
試験治療前からある症状などは有害事象とせず、それらが試験治療開始後に悪化した場合のみを有害事象とする。
有害事象が出現した場合、担当医師は適切な処置を行う。担当医師が有害事象により、試験治療の継続困難と判断した場合は、試験治療を中止する。

5.重篤な有害事象の定義

1年間の試験治療期間中に観察された有害事象のうち、以下のいずれかに相当するものは重篤な有害事象と定義する。

- 1)死に至るもの
- 2)生命を脅かすもの
- 3)治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの
- 4)永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5)先天異常を来たすもの

6.緊急報告の手順

- 1)重篤な有害事象が発生した場合には、担当医師は有害事象緊急報告書に所定事項を記入し、72時間以内にデータセンターにFAX送付を行う。
- 2)担当医師は、当該有害事象に関する詳細報告書を作成し、当該医療機関の長及び、研究代表者に7日以内に提出する。
- 3)担当医師は、試験継続等について、当該医療機関の倫理審査委員会の意見に基づき、指示を受ける。
- 4)担当医師は、発現した当該有害事象について、可能な限り追跡調査を行う。

7.有害事象の診断名および重症度

1) 主な有害事象

主な有害事象の診断名と重症度は、以下の基準に従い評価する。

NIAID Recommendations for Grading of Acute and Subacute Adverse Events

| Grade | 1 軽度 | 2 中等度 | 3 高度 | 4 生命を脅かす |
|---------------|--------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------|
| 全身性 | | | | |
| 発熱 | < 38.5 °C | 38.5 - 40 °C | > 40 °C | 低血圧を伴う発熱 |
| 悪寒 | 軽度 - 中等度 | 重度の振せん | 悪寒戦慄 < 2時間 | 悪寒戦慄 > 2時間 |
| 皮膚反応 | 紅斑 | 乾性落屑 小水疱形成 掻痒(症) | 湿性落屑 潰瘍 | 剥脱性皮膚炎 手術を要する壊死 |
| アレルギー | 浮腫 | 気管支痙攣 | 気管支痙攣 | アナフィラキシー |
| 血液 | | | | |
| ヘモグロビン g/dl | 9.5 - 10.9 | 8.0 - 9.4 | 6.5 - 7.9 | < 6.5 |
| 好中球 /cmm | 1300 - 1999 | 750 - 1299 | 500 - 749 | < 500 |
| 血小板 /cmm | 75,000 - 99,999 | 50,000 - 74,999 | 25,000 - 49,999 | < 25,000 |
| 出血 | 点状出血 | 軽度血液喪失 | 大量血液喪失 | 衰弱性血液喪失 |
| 消化器/肝臓 | | | | |
| 嘔気/嘔吐 | 嘔気 | 一過性の嘔吐 | 輸液療法を要する嘔吐 | 難治性の嘔吐 |
| 下痢 | 一過性 < 2日 | 耐えられるが > 2日 | 耐えられない 治療を要する | 出血/脱水を伴う |
| ビリルビン mg/dl | 1.25 - 2.5 × N | 2.6 - 5.0 × N | 5.1 - 10 × N | > 10 × N |
| SGOT | 1.25 - 2.5 × N | 2.6 - 5.0 × N | 5.1 - 10 × N | > 10 × N |
| アミラーゼ | 1.25 - 2.5 × N | 2.6 - 5.0 × N | 5.1 - 10 × N | > 10 × N |
| アルカリフォスファターゼ | 1.25 - 2.5 × N | 2.6 - 5.0 × N | 5.1 - 10 × N | > 10 × N |
| 腎臓 | | | | |
| 血清クレアチニン | 1.26 - 2.0 × N | 2.1 - 3.0 × N | > 3.1 × N | 透析を要する |
| 蛋白尿 mg/日 | 250 - 500 | 500 - 1000 | > 1000 | ネフローゼ症候群 |
| 血尿 | 顕微鏡的 | 肉眼的 | 肉眼的 + 凝血塊 | 閉塞性 |
| 神経 | | | | |
| 中枢神経 | 集中力または記憶の障害 | 軽度の錯乱または嗜眠 (覚醒時の50%以内) | 見当識障害または昏迷 (覚醒時の50%以上) | 昏睡または痙攣 |
| 末梢神経 | 軽度の知覚異常 深部腱反射減弱 | 高度の知覚異常 深部腱反射消失 軽度の脱力 | 耐えられない知覚異常 著明な脱力 | 麻痺 |
| 頭痛 | 投薬を要さない | 鎮痛剤を要する | 麻薬が必要 | 難治性 |
| 便秘 | 軽度 | 中等度(治療を要する) | 腹部膨満を伴う | 腹部膨満および嘔吐を伴う |
| 肺 | | | | |
| 肺 | 軽度症状あり | 労作性呼吸困難 | 安静時呼吸困難 | 完全ベッド上安静を要する |
| 循環器 | | | | |
| リズム | 洞性頻脈 安静時 > 110 | 単源性心室性期外収縮 心房性不整脈 | 多源性心室性期外収縮 | 心室頻拍 |
| 機能 | 無症状だが 心所見に異常あり | 一過性心不全症状あり 治療を要さない | 心不全症状あり 治療に反応あり | 心不全症状あり 治療に反応なし |

2) 感染症: サイトメガロウイルス(CMV), Epstein-Barrウイルス(EBV)

サイトメガロウイルス(CMV)感染とEpstein-Barrウイルス(EBV)感染は、本研究用に定める以下の基準に従い、診断名と重症度を評価する

<サイトメガロウイルス(CMV)感染症>

Grade 1: -

Grade 2: CMV血症⁽¹⁾あり: 症状なしGrade 3: CMV血症あり: 特異的な所見あり⁽²⁾

Grade 4: 生命を脅かす

Grade 5: 死亡

⁽¹⁾CMV血症: CMVアンチゲネミア法(C7HRPもしくはC10/11)が陽性細胞が1個以上

⁽²⁾CMV感染の特異的な所見: 発熱, 白血球減少, 血小板減少, 肺炎, 肝炎, 脾炎, 消化器潰瘍, 結腸炎, 網膜炎など

<Epstein-Barrウイルス(EBV)感染>

Grade 1: -

Grade 2: EBV感染の特異的な所見⁽³⁾はないが, EBV検査が陽性⁽⁴⁾で, 治療を必要としたGrade 3: EBV感染の特異的な所見⁽³⁾があり, かつEBV検査が陽性⁽⁴⁾で, 治療を必要としたGrade 4: 生命を脅かす(EBV血症あり: PTLD[移植後リンパ増殖症]⁽⁵⁾の発症など)

Grade 5: 死亡

⁽³⁾EBV感染の特異的な所見: 発熱, 扁桃腫大, リンパ節腫脹, 体重減少, 下痢など

⁽⁴⁾EBV検査陽性: EBV DNA定性(PCR), DNA定量(リアルタイムPCR), EBV抗体検査を施行し, 施設基準値で判断する

⁽⁵⁾PTLD(移植後リンパ増殖症): 発熱, 腹痛, 慢性下痢, 消化管出血, 貧血, 食欲不振, 体重減少, 低アルブミン血症などを認め, EBV感染の証明と病理組織診断が必要

3) 感染症: その他の日和見感染

サイトメガロウイルス(CMV)とEpstein-Barrウイルス(EBV)以外の日和見感染の場合は、診断名を以下に従い分類する。重症度は「4)その他の有害事象」に従い評価する。

| 病原体 | 分類基準 | |
|---------------|-----------------|--|
| 水痘-帯状疱疹ウイルス | 内臓疾患 | 血小板減少症、関節炎、肝炎、小脳失調、脳炎、髄膜炎、糸球体腎炎など |
| カンジダ属 | 全身性カンジダ症 | 食道炎、喉頭炎、網膜病変、他内臓(脳、腎、肝、脾)病変など |
| | 真菌血症 | |
| ニューモシステリス | 肺疾患 | |
| アスペルギルス/ムコール属 | 肺, または肺動脈洞侵襲性疾患 | 肺アスペルギローーム(肺菌球症)、肺出血など |
| | 散在性, または転移性疾患 | 好中球減少症、副鼻腔炎、中耳炎、脳炎、心筋炎、骨髄炎、眼球炎、眼窩炎、食道炎など |
| クリプトコッカス | クリプトコッカス症 | |

4) その他の有害事象

発現した有害事象が1)～3)に該当しない場合は、担当医師の判断による診断名を報告する。
重症度は以下を参考に、担当医師が臨床的判断により評価する。

Grade 1: 軽度の有害事象

日常的な活動に支障をきたさない; 一過性; 有害事象に対する治療や臨床的判断を要さない

Grade 2: 中等度の有害事象

日常的な活動に支障をきたす; 一定期間(数日)継続; 試験薬剤の減量, 中断を検討する

Grade 3: 高度の有害事象

日常的な活動ができない; 長期間継続; 慢性的な有害事象で、臨床的判断を要する;
有害事象に対する治療を要する; 試験薬剤の中止を検討する

Grade 4: 生命を脅かす有害事象

死亡のリスクがある有害事象

Grade 5: 致死的な有害事象(有害事象による死亡)

日本臨床研究支援ユニットデータセンター FAX: 03-5298-8535

(受付時間:10:00~17:00、土曜、日曜、休日、年末年始12/29~1/3を除く) TEL: 03-5298-8551

厚生労働科学研究費補助金「小児疾患臨床研究事業」(研究課題番号17140201)

「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」

有害事象緊急報告書

| チェック | 発信→着信 | 送信先 | |
|------|----------------|------------------|---------------------|
| | 研究責任医師→データセンター | FAX:03-5298-8535 | 日本臨床研究支援ユニットデータセンター |
| | データセンター→研究代表者 | FAX:03-3416-2222 | 国立成育医療センター 飯島 一誠 |

重篤な有害事象が発生してから72時間以内に、この報告書を記入の上、研究代表者へFAX送信して下さい。

重篤な有害事象の発生から7日以内に詳細報告書を提出して下さい。本紙はカルテに保管して下さい。

| | | | | |
|-----------|----|---|-----|---|
| 送信日 | 20 | 年 | 月 | 日 |
| 医療機関・診療科名 | | | | |
| 研究責任医師名 | | | | |
| 連絡先TEL | - | - | (内線 |) |
| FAX | - | - | | |
| 登録番号 | | | | |

| | | | | |
|---------------|---|---|---|---|
| 有害事象発現日 | 20 | 年 | 月 | 日 |
| 有害事象名 | | | | |
| 重症度 (grade) | <input type="checkbox"/> ¹ grade 4 <input type="checkbox"/> ² grade 5 | | | |
| 重篤度 (担当医師の判断) | <input type="checkbox"/> ¹ 死に至るもの <input type="checkbox"/> ² 生命を脅かすもの <input type="checkbox"/> ³ 治療のために入院または入院期間の延長が必要であるもの <input type="checkbox"/> ⁴ 永続的または顕著な障害—機能不全に陥るもの <input type="checkbox"/> ⁵ 先天異常を来たすもの | | | |

| 有害事象の発現状況、経過、処置および転帰、薬剤の投与状況、併用薬、担当医の見解等 | |
|--|---|
| | |
| 発現後の薬剤投与状況 | <input type="checkbox"/> ¹ 投与中止 <input type="checkbox"/> ² 減量投与 () <input type="checkbox"/> ³ 継続投与 <input type="checkbox"/> ⁴ その他 () |
| 転帰 | <input type="checkbox"/> ¹ 回復 <input type="checkbox"/> ² 軽快 <input type="checkbox"/> ³ 未回復 <input type="checkbox"/> ⁴ 後遺症あり <input type="checkbox"/> ⁵ 死亡 <input type="checkbox"/> ⁶ 不明 |



**2006年4月改訂(第11版)
*2005年10月改訂

| | |
|------------|---------------|
| 日本標準商品分類番号 | |
| 87399 | |
| 承認番号 | 21100AMY00240 |
| 薬価収載 | 1999年11月 |
| 販売開始 | 1999年11月 |
| 効能追加 | 2005年2月 |



免疫抑制剤
セルセプトカプセル250
CELLCEPT
ミコフェノール酸モフェチルカプセル

| |
|---|
| 規制区分：劇薬 指定医薬品 処方せん医薬品 ^(注1) |
| 貯法：室温保存、吸湿注意 |
| 使用期限：3年(外箱に表示の使用期限内に使用すること) |

【警告】

臓器移植における本剤の投与は、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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

妊娠する可能性のある婦人(「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

| | | | | | |
|----------------|----------|---|----|---------|--------|
| 販売名 | | セルセプトカプセル250 | | | |
| 成分 (1カプセル中) | 有効成分・含有量 | ミコフェノール酸モフェチル 250mg | | | |
| | 添加物 | 内容物：アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ゼラチン、酸化チタン、食用青色2号、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム | | | |
| 色 | | 剤形 | 外形 | 長径 | 平均重量 |
| キャップ | ボディ | | | | |
| 淡青色 | 淡赤褐色 | 硬カプセル (1号) | | 約19.6mm | 約379mg |

【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、脾移植

【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

通常成人にはミコフェノール酸モフェチルとして1回1,000mgを1日2回12時間毎に食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日3,000mgを上限とする。

2. 心移植、肝移植、肺移植、脾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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

重度の慢性腎不全患者(糸球体濾過率<25mL/分/1.73m²)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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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。]
- (2) 重度の慢性腎不全患者[血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。]
- (3) 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。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 腎移植後の難治性拒絶反応の治療の場合、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、乾燥抗ヒトリンパ球ウマ免疫グロブリン(ALG)、ムロモナブ-CD3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。
- (2) 他の免疫抑制剤(副腎皮質ホルモン剤を除く)と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染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。
- (3) 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。
 - 1) 本剤は、動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、妊娠検査が陰性であるとの結果を確認し、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。
 - 2) 感染症状、予期せぬ挫傷、出血又は貧血等の骨髓抑制症状、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。
 - 3) 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。

注1) 注意→医師等の処方せんにより使用すること

- (4) 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し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (5) 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-グアニニ-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。
- (6) 重度の腎障害のある心移植、肝移植、肺移植患者での使用経験はない。

3. 相互作用

(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 (乾燥弱毒生風しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 等) | 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。 |

(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 ミゾリピン | 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。 |
| 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 | 本剤の作用が減弱するおそれがある。 | 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 | 本剤の作用が減弱するおそれがある。 | 併用により、本剤の吸収が減少したとの報告がある。 |
| アシクロビル バラシクロビル ガンシクロビル | 本剤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し、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する。 |
| タクロリムス | 本剤の血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。 | シクロスポリン併用からタクロリムス併用に変更したところ、本剤のAUCが30%増加したとの報告がある。 |
| 不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 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。 |

4. 副作用

本剤に関する適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。

腎移植：承認時までの調査281例において、副作用は、220例(78.3%)に認められた。主な副作用は、免疫グロブリン減少98件(34.9%)、高尿酸血症59件(21.0%)、白血球減少52件(18.5%)等であった。(効能・効果追加時：2000年12月)

心移植、肝移植、肺移植、脾移植：国内における臨床試験成績は得られていない。(効能・効果追加時：2005年2月)

(1) 重大な副作用

- 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、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、ニューモシステイス・カリニ感染症、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、肝炎、胆管炎、膿瘍があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- 2) 汎血球減少、好中球減少 (500/μL未満) (以上0.4%)、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、貧血 (以上頻度不明)：このような症状があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍 (特に皮膚) (以上頻度不明)：他の免疫抑制剤 (副腎皮質ホルモン剤を除く) 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こともある。
- 4) 消化管潰瘍 (1.8%)、消化管出血、消化管穿孔 (以上0.4%)、イレウス (頻度不明)：このような症状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。
- 5) アンドーシス、低酸素症、糖尿病、脱水症 (以上頻度不明)：このような症状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。
- 6) 血栓症 (0.7%)：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。
- 7) 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ので、頻回に臨床検査 (クレアチニン、BUN、クレアチニクリアランス、尿蛋白等) を行うなど観察を十分に行い、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。
- 8) 心不全、狭心症、心停止、不整脈 (期外収縮、心房細動、心房粗動、上室性・心室性頻脈等)、肺高血圧症、心嚢液貯留 (以上頻度不明)：このような症状があらわれることがあるので、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し、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。
- 9) 肝機能障害、黄疸 (以上頻度不明)：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-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。
- 10) 肺水腫、無呼吸、気胸 (以上頻度不明)：このような症状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。
- 11) 痙攣、錯乱、幻覚、精神病 (以上頻度不明)：このような症状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、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 12) アレルギー反応、難聴 (以上頻度不明)：このような症状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。

(2)その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| | 頻度不明 ^{注2)} | 5%以上 | 5%未満 |
|-------|--|---------------------------------|--|
| * 血液 | 低色素性貧血、赤血球増加症、斑状出血、プロトロンビン時間延長、トロンボプラスチン時間延長、点状出血 | ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少、好中球増加 | 白血球増加、網赤血球増加・減少 |
| 消化器 | 腸絨毛萎縮 ^{注3)} 、消化不良、歯肉炎、歯肉肥厚、鼓腸、脾炎、口渴、口内乾燥、直腸障害 | 下痢(13.2%)、アミラーゼ上昇 | 食欲不振、腹痛、嘔吐、嘔気、腹部膨満、胃炎、腸炎、口内炎、便秘、メレナ、嚥下障害 |
| 精神神経系 | めまい、不眠、振戦、不安、うつ、筋緊張亢進、異常感覚、傾眠、発声障害、激越、情動障害、ニューロパシー、思考異常、譫妄、感覚減退、失神 | | しびれ(四肢・舌等)、頭痛 |
| 肝臓 | | AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、LDHの上昇 | Al-P、ビリルビン、LAPの上昇 |
| 腎臓 | 頻尿、アルブミン尿、クレアチニン上昇、BUN上昇、遺尿、尿失禁、尿閉 | 尿路感染 | 出血性膀胱炎、血尿、排尿障害 |
| 代謝異常 | 循環血液量増加・減少、低カルシウム血症、高カルシウム血症、低血糖、高脂血症、低マグネシウム血症、痛風、高リン酸血症、アルカローシス | 高尿酸血症(21.0%)、Mg上昇、トリグリセライド上昇 | コリンエステラーゼ低下、コレステロール上昇、AG比異常、血清総蛋白減少、血清アルブミン低下、血糖値上昇、K上昇・低下、P、Cl、Na低下 |
| 皮膚 | 瘡瘻、真菌性皮膚炎、皮膚肥厚、癢疹、発汗、皮膚潰瘍、男性型多毛症、小水疱性皮疹 | | 脱毛、発疹、蜂巣炎 |
| 呼吸器 | 咳増加、呼吸困難、喘息、胸水、鼻炎、鼻出血、咯血、しゃっくり、喀痰増加、過換気、無気肺 | | 咽頭炎、副鼻腔炎 |
| 筋・骨格 | 下腿痠直、骨粗鬆症 | | 関節痛、筋痛、筋力低下 |
| 循環器 | 高血圧、起立性低血圧、低血圧、頰脈、血管拡張、徐脈、静脈圧増加、血管痙攣 | | |
| 眼 | 結膜炎、視覚障害、白内障、弱視、眼出血 | | |
| 耳 | 耳痛、耳鳴 | | |

| | 頻度不明 ^{注2)} | 5%以上 | 5%未満 |
|-----|---|--|---------------------|
| 内分泌 | 副甲状腺障害、クッシング症候群、甲状腺機能低下 | | |
| その他 | 無力症、疼痛、浮腫、顔面浮腫、嚢腫(リンパ嚢腫、陰嚢水腫を含む)、インフルエンザ様症状、出血、骨盤痛、ヘルニア、体重増加・減少、インポテンス、悪寒、腹水、頸部痛、蒼白 | 免疫グロブリン減少(34.9%)、サイトメガロウイルス抗体増加(16.4%)、CRP上昇 | 発熱、免疫グロブリン増加、倦怠感、胸痛 |

注2) 国外のみで報告されている副作用又は頻度を算出する母数が確定できない国内で報告されている副作用

注3) 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。

5.高齢者への投与

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ので、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。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[ラットで、脳露出、腹壁破裂(6mg/kg/日)等が、ウサギで、動脈管閉存、胸部及び腹壁破裂(90mg/kg/日)等が報告されている。]

(2)妊娠する可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[「重要な基本的注意」の項参照]

(3)授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。[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。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない(【薬物動態】の項参照)]

8.過量投与

本剤は通常血液透析では除去されないが、コレステラミン等の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。

9.適用上の注意

薬剤交付時：

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報告されている。]

10.その他の注意

(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¹⁾。

(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。

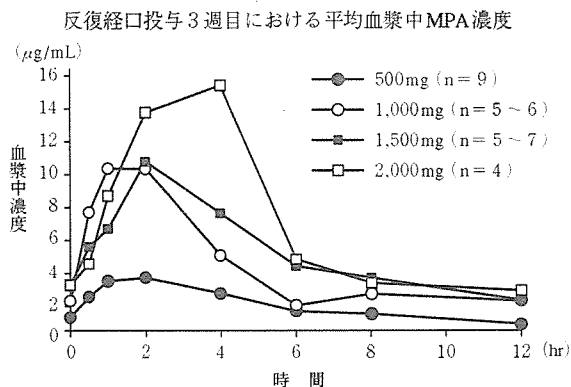
(3)細菌を用いる復帰突然変異試験、酵母を用いる遺伝子変換試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマTK試験及びげっ歯類を用いる小核試験が実施され、細胞毒性を生ずる用量で、マウスリンフォーマTK試験で小コロニーの誘発及びげっ歯類を用いる小核試験で陽性の結果が得られ、染色体異常誘発性が認められた。

【薬物動態】

<日本人における成績>^{2,3)}

血中濃度

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^{a)}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)の血漿中濃度及び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。



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 (mg) | AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL) | C _{max} (μg/mL) | C _{min} (μg/mL) |
|-------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 500 (n=9) | 18.4±3.16 | 4.74±2.36 | 0.56±0.23 |
| 1,000 (n=5) | 48.8±16.4 | 12.6±5.22 | 1.95±0.99 |
| 1,500 (n=5) | 57.8±21.3 | 11.8±2.73 | 1.99±2.01 |
| 2,000 (n=4) | 80.6±16.7 | 19.3±5.17 | 2.61±0.91 |

平均値±SD、n；症例数

^{a)}承認された用量は1回1,000mg又は1,500mgである

<外国人における成績(参考)>⁴⁾

1.血中濃度

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。

| | t _{max} (hr) | C _{max} (μg/mL) | t _{1/2} (hr) | AUC _{0-∞} (μg·hr/mL) |
|-----|-----------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| MPA | 0.726±0.443 | 24.0±11.9 | 15.8±8.40 | 57.9±16.4 |

平均値±SD

2.腎機能低下患者での薬物動態

健康成人、腎機能低下患者およ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。

| GFR (mL/min/1.73 m ²) | t _{max} (hr) | C _{max} (μg/mL) | AUC ₀₋₉₆ (μg·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=6) | 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

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。

| 測定時期 | t _{max} (hr) | C _{max} (μg/mL) | AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL) |
|----------|-----------------------|--------------------------|--------------------------------|
| 心移植後1日目 | 2.02±1.83 (n=17) | 11.6±7.45 (n=17) | 36.7±11.9 (n=16) |
| 心移植後5日目 | 1.58±0.998 (n=10) | 13.3±7.80 (n=10) | 実施せず |
| 心移植後退院前日 | 1.77±1.32 (n=11) | 11.5±6.76 (n=11) | 43.3±20.8 (n=9) |
| 心移植後6ヶ月 | 1.12±0.655 (n=52) | 19.8±9.27 (n=54) | 53.9±20.0 (n=53) |

平均値±SD、n；症例数

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1,000mg1日2回7日間の静脈投与に引き続き、ミコフェノール酸モフェチルとして1,500mgを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。

| 測定時期 | t _{max} (hr) | C _{max} (μg/mL) | AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL) |
|-----------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------------|
| 初回投与日 (n=21) | 1.13±0.430 | 13.2±6.64 | 31.0±14.3 |
| 投与開始6ヶ月後 (n=14) | 1.07±0.600 | 29.3±17.2 | 60.6±18.4 |

平均値±SD、n；症例数

5.蛋白結合率

MPAの血漿蛋白結合率は、0.3～200μg/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。

(*in vitro* 試験)

6.代謝・排泄

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。MPA由来の代謝物については、健康成人4例に¹⁴C-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約95%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。

7.小児腎移植での薬物動態

1)小児腎移植患者での薬物動態⁵⁾

小児腎移植患者(生後3ヶ月から18歳以下)にミコフェノール酸モフェチルの経口用懸濁剤液600mg/m²を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。小児腎移植患者におけるMPAの平均AUC₀₋₁₂は、カプセル剤1,000mgの反復経口投与を受けた成人腎移植患者の結果と同様であった。

| 測定時期 | 年齢範囲 (例数) | t _{max} (hr) | C _{max} (μg/mL) ^{a)} | AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL) ^{a)} |
|---------|--------------------------|-----------------------|--|--|
| 移植後7日目 | 3ヶ月～<2歳(6) ^{b)} | 3.03±4.70 | 10.3±5.80 | 22.5±6.66 |
| | 3ヶ月～<6歳(17) | 1.63±2.85 | 13.2±7.16 | 27.4±9.54 |
| | 6歳～<12歳(16) | 0.940±0.546 | 13.1±6.30 | 33.2±12.1 |
| | 12歳～18歳(21) | 1.16±0.830 | 11.7±10.7 | 26.3±9.14 ^{c)} |
| | 全患者(54) | 1.24±1.70 | 12.6±8.37 | 28.7±10.5 |
| 移植後3ヶ月目 | 3ヶ月～<2歳(4) ^{b)} | 0.725±0.276 | 23.8±13.4 | 47.4±14.7 |
| | 3ヶ月～<6歳(15) | 0.989±0.511 | 22.7±10.1 | 49.7±18.2 |
| | 6歳～<12歳(14) | 1.21±0.532 | 27.8±14.3 | 61.9±19.6 |
| | 12歳～18歳(17) | 0.978±0.484 | 17.9±9.57 | 53.6±20.3 ^{c)} |
| | 全患者(46) | 1.05±0.507 | 22.5±11.8 | 54.9±19.6 ^{c)} |

| 測定時期 | 年齢範囲 (例数) | t _{max} (hr) | C _{max} (μg/mL) ^a | AUC ₀₋₁₂ ^b (μg·hr/mL) ^c |
|-------------|-------------------------|--------------------------|--|---|
| 移植後 9ヶ月目 | 3ヶ月～<2歳(4) ^d | 0.604±0.208 | 25.6±4.25 | 55.8±11.6 |
| | 3ヶ月～<6歳(12) | 0.869±0.479 | 30.4±9.16 | 61.0±10.7 |
| | 6歳～<12歳(11) | 1.12±0.462 | 29.2±12.6 | 66.8±21.2 |
| | 12歳～18歳(14) | 1.09±0.518 | 18.1±7.29 | 56.7±14.0 |
| | 全患者(37) | 1.03±0.488 | 25.4±11.1 | 61.1±15.7 |

^a 600mg/m²用量に補正した、^b 3ヶ月～<6歳と重複する、^c n=20、^d n=16、^e n=45

2) 小児腎移植患者に対する用法・用量

国外においてミコフェノール酸モフェチルは小児腎移植における効能・効果を取得しており、以下にアメリカ添付文書に記載されている用法・用量の要約を示す。なお、国内で小児に対する用法・用量は未承認である。

(アメリカ添付文書)¹⁰⁾

小児：セルセプト経口用懸濁剤の600mg/m² 1日2回投与(最大でも1日量として経口用懸濁剤2,000mg/10mLまで)が推奨される。体表面積が1.25m²～1.50m²である患者は、カプセル剤で750mgが1日2回投与(1日量として1,500mg)されることもある。体表面積が1.50m²以上である患者は、カプセル剤で1,000mgが1日2回投与(1日量として2,000mg)されることもある。

(参考) 動物実験の結果¹¹⁾

1) 腸肝循環

¹²⁾ 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。

2) 乳汁移行

¹³⁾ 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。

【臨床成績】

1. 腎移植後の難治性拒絶反応の治療

1) 日本人における成績³⁾

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。

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) |

2) 外国人における成績(参考)¹⁴⁾

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。

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) |

2. 腎移植における拒絶反応の抑制¹⁵⁾

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。

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) |

3. 心移植における拒絶反応の抑制¹⁶⁾

国外で行われた心移植後患者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(外国人における成績)。

有効性に関する成績

| 評価項目 | MMF群 n=289 | AZA群 n=289 |
|---|---------------|---------------|
| 移植後6ヵ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(死亡または再移植を含む)(%) | 92(31.8) | 100(34.6) |
| 移植後1年以内に死亡または再移植した例数(%) | 18(6.2) | 33(11.4) |

4. 肝移植における拒絶反応の抑制¹⁷⁾

国外で行われた肝移植後患者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(外国人における成績)。

有効性に関する成績

| 評価項目 | MMF群 n=278 | AZA群 n=287 |
|---|---------------|---------------|
| 移植後6ヵ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(死亡または再移植を含む)(%) | 106(38.1) | 137(47.7) |
| 移植後1年以内に死亡または再移植した例数(%) | 39(14.0) | 42(14.6) |

5. 肺移植における拒絶反応の抑制

国外において肺移植患者における拒絶反応の抑制効果¹⁸⁻²¹⁾が認められている(外国人における成績)。

6. 脾移植における拒絶反応の抑制

国外において脾移植(脾腎同時移植)患者における拒絶反応の抑制効果¹⁶⁻²²⁾が認められている(外国人における成績)。

【薬効薬理】

1. 作用機序²⁴⁻²⁹⁾

ミコフェノール酸モフェチルは、生体内で速かに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。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。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。

2. 免疫薬理作用

1) *in vitro* 試験²⁸⁻³⁰⁾

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および脾臓Bリンパ球の増殖や抗体産生、なら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。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。

2) *in vivo* 試験^{1,30-32)}

マウス細胞傷害性Tリンパ球の誘導抑制、感作マウスおよ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。

3. 移植免疫抑制作用³³⁻⁴¹⁾

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)。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。

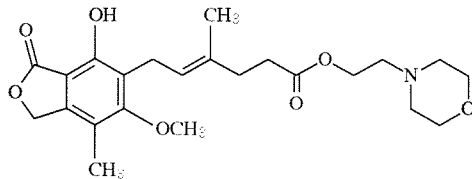
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミコフェノール酸モフェチル (Mycophenolate Mofetil) (JAN)

略名：MMF

化学名：2-morpholinyl(E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl)-4-methyl-4-hexenoate

構造式：



分子式：C₂₈H₃₁NO₇

分子量：433.50

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)及びジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融解範囲：94～98℃(融解開始点と融解終点の差は2.5℃以内)

【包装】

セルセプトカプセル250：100カプセル(PTP、バラ)

【主要文献】

- 1) Figueroa J., et al. : Transplant. 55 : 1371, 1993
- 2) 高橋公太, 他 : 移植 32 : 135, 1997
- 3) 社内資料
- 4) 社内資料
- 5) 社内資料
- 6) アメリカ添付文書
- 7) 社内資料
- 8) 打田和治, 他 : 移植 35 : 29, 2000
- 9) 日本ロシユ株式会社集計資料
- 10) 高橋公太, 他 : 移植 36 : 39, 2001
- 11) 社内資料
- 12) 社内資料
- 13) Zuckermann A., et al. : J Heart Lung Transplant. 18 : 432, 1999
- 14) Ross D.J., et al. : J Heart Lung Transplant. 17 : 768, 1998
- 15) Palmer S.M., et al. : Transplant. 71 : 1772, 2001
- 16) Odorico J.S., et al. : Transplant. 66 : 1751, 1998
- 17) Rigotti P., et al. : Clin Nephrol. 53 : 52, 2000
- 18) Merion R. M., et al. : Transplant. 70 : 105, 2000
- 19) Oh J. M., et al. : J Clin Pharmacol. 41 : 861, 2001
- 20) Stegall M. D., et al. : Transplant. 64 : 1695, 1997
- 21) Bruce D. S., et al. : Transplant Proc. 30 : 1538, 1998
- 22) Gruessner R. W. G., et al. : Transplant. 66 : 318, 1998
- 23) Kaufman D. B., et al. : Transplant. 67 : 586, 1999
- 24) Allison A.C., et al. : Immunol. Rev. 136 : 5, 1993
- 25) Lee H.J., et al. : Cancer Res. 45 : 5512, 1985
- 26) Allison A. C., et al. : Lancet. 2 : 1179, 1975
- 27) 社内資料
- 28) Eugui E. M., et al. : Scand. J. Immunol. 33 : 161, 1991
- 29) Grailer A., et al. : Transplant. Proc. 23 : 314, 1991
- 30) 社内資料
- 31) Eugui E. M., et al. : Scand. J. Immunol. 33 : 175, 1991
- 32) Eugui E. M., et al. : Transplant. Proc. 23 (Suppl 2) : 15, 1991
- 33) Platz K. P., et al. : Surgery 110 : 736, 1991
- 34) Morris R. E., et al. : Transplant. Proc. 22 : 1659, 1990
- 35) Platz K. P., et al. : Transplant. 51 : 27, 1991
- 36) Bechstein W. O., et al. : Transplant. Proc. 25 : 702, 1993
- 37) Hao L., et al. : Transplant. Proc. 22 : 876, 1990
- 38) Morris R. E., et al. : Transplant. Proc. 23 : 19, 1991
- 39) Steele D. M., et al. : Transplant. Proc. 25 : 754, 1993
- 40) 社内資料
- 41) Yoshida S., et al. : Transplant. Proc. 32 : 2492, 2000

【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター

* 〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話 : 0120-189706

Fax : 0120-189705

<http://www.chugai-pharm.co.jp>

* 製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

ロシユグループ