

* 2011年9月改訂 (第19版)
* 2011年3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
再審査結果	2010年10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
処方せん医薬品^(※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、 三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、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	硬カプセル (1号)		約19.6mm	約379mg
淡青色	淡赤褐色				

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

小児：通常、ミコフェノール酸 モフェチルとして1回300～600mg/m²を1日2回12時間毎に食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,000mgを上限とする。

2. 心移植、肝移植、肺移植、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、最適な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、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。
 - (3) 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。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、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。
 - (4) 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、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。
 - 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

(5) 重度の好中球減少等の副作用が起こることがあるので、頻り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。

(6) 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。

(7) 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 (乾燥弱毒生麻疹ワクチン 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 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。
※ ※ ランソプラゾール	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。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	本剤の作用が減弱するおそれがある。	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 アモキシシリン・クラバン酸 (合剤)	本剤の作用が減弱するおそれがある。	併用により、本剤のトラフ値が 54% 低下したとの報告がある。本剤の腸肝循環が阻害され本剤のトラフ値が低下すると考えられる。
リファンピシン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	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 パラシクロビル ガンシクロビル バルガンシクロビル	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。
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：承認時までの試験 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)

製造販売後の調査 867 例において、副作用は、488 例 (56.3%) に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス感染 117 件 (13.5%)、下痢 117 件 (13.5%)、白血球減少 70 件 (8.1%) 等であった。(再審査終了時)

厚生労働科学研究として実施された臨床試験において、25 例中 16 例 (64.0%) で 30 件の副作用が認められた。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。(小児における用法・用量追加時¹⁾)

心移植、肝移植、肺移植、膵移植：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)

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、腎移植の効能・効果追加時までの国内臨床試験及び製造販売後における使用成績調査、特別調査の結果を合わせて算出した。

(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、ニューモシステイス感染症、バ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。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、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。

2) 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)：進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、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。

3) BK ウイルス腎症 (頻度不明)：BK ウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 汎血球減少 (0.5%)、好中球減少 (0.3%)、無顆粒球症 (頻度不明)、白血球減少 (12.5%)、血小板減少 (1.6%)、貧血 (7.1%)、赤芽球癆 (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。

5) 悪性リンパ腫 (0.1%)、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍 (特に皮膚) (以上 0.5%)：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。

6) 消化管潰瘍 (1.4%)、消化管出血 (0.2%)、消化管穿孔 (0.1%)、イレウス (0.4%)：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。

7) 重度の下痢 (頻度不明)：重度の下痢があらわれることがあり、脱水症状に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、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。また、必要に応じて減量又は休薬を考慮すること。

8) アシドーシス、低酸素症 (以上頻度不明)、糖尿病 (0.4%)、脱水症 (0.2%)：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。

9) 血栓症 (0.3%)：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。

- 10) 重度の腎障害(頻度不明):腎不全、腎尿管壊死、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、クレアチニンクリアランス、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。
- 11) 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)(0.2%)、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。
- 12) 肝機能障害(2.0%)、黄疸(0.1%):AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALP、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。
- 13) 肺水腫(0.1%)、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。
- 14) 痙攣(0.2%)、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。
- 15) アレルギー反応(頻度不明)、難聴(0.1%):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)	1%以上	1%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、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、好中球数増加、白血球数増加	網赤血球増加・減少
消化器	腸絨毛萎縮 ^(注3) 、歯肉炎、歯肉肥厚、鼓腸、口渇、口内乾燥、直腸障害	下痢(13.4%)、腹痛、嘔吐、嘔気、食欲不振、アミラーゼ上昇、腹部膨満、腸炎、胃炎	口内炎、便秘、メレナ、肺炎、消化不良、嚥下障害
精神神経系	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、失神		しびれ(四肢・舌等)、めまい、頭痛、うつ、不眠、不安、譫妄、感覚減退、振戦
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、ALP、ビリルビンの上昇	LAPの上昇
腎臓	頻尿、遺尿、尿失禁、尿閉	尿路感染	出血性膀胱炎、BUN上昇、アルブミン尿、血尿、排尿障害、クレアチニン上昇
代謝異常	循環血液量増加・減少、高カルシウム血症、低血糖、高リン酸血症、アルカローシス	高尿酸血症(6.8%)、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	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、低カルシウム血症、痛風、低マグネシウム血症、K上昇・低下、P、Cl、Naの低下

	頻度不明 ^(注2)	1%以上	1%未満
皮膚	真菌性皮膚炎、皮膚肥厚、掻痒、発汗、皮膚潰瘍、男性型多毛症		脱毛、蜂巣炎、発疹、瘰癧、小水疱性皮膚疹
呼吸器	呼吸困難、喘息、胸水、鼻出血、喀血、しゃくり、喀痰増加、過換気、無気肺	鼻炎	咽頭炎、副鼻腔炎、咳増加
筋・骨格	下腿痙直、骨粗鬆症		筋力低下、関節痛、筋痛
循環器	起立性低血圧、低血圧、血管拡張、徐脈、静脈圧増加、血管痙攣		頰脈、高血圧
眼	結膜炎、視覚障害、弱視、眼出血		白内障
耳	耳痛、耳鳴		
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	疼痛、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、インポテンス、腹水、頸部痛、蒼白	免疫グロブリン減少(8.5%)、発熱、CRP上昇、サイトメガロウイルス抗体増加 ^(注4)	倦怠感、胸痛、免疫グロブリン増加、無力症、浮腫、体重減少、悪寒

注2) 海外の臨床試験又は自発報告にて報告された副作用

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。

注4) 腎移植の効能・効果追加時までの発現頻度は16.4%であった。

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) 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。[妊娠中に他の免疫抑制剤と併用して本剤を服用した患者において、耳奇形を含む先天性奇形を有する児を出産した例が報告されている。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。]

(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

腎移植における拒絶反応の抑制: 低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

[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。]

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: 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)。

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(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

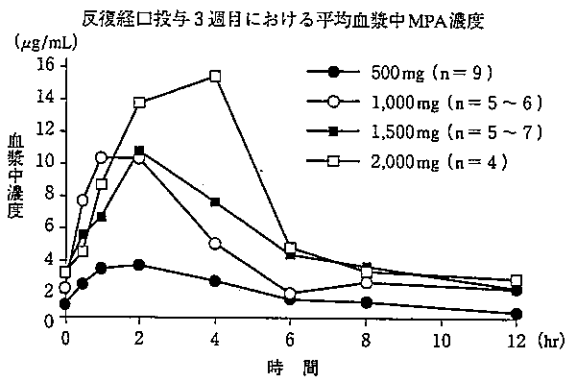
- (1) 脾臓摘出/血漿交換ラットの試験(40mg/kg/日を7日間、その後20mg/kg/日に減量して更に7日間連続経口投与)で投与中は血中自然抗体価の回復を抑制したが、投与中止後にはリバウンドを呈したとの報告がある。
- (2) サルで、下痢、貧血、白血球減少(45mg/kg/日以上)が報告されている。
- (3) 細菌を用いる復帰突然変異試験、酵母を用いる遺伝子変換試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマTK試験及びげっ歯類を用いる小核試験が実施され、細胞毒性を生ずる用量で、マウスリンフォーマTK試験で小コロニーの誘発及びげっ歯類を用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>

1. 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

※承認された用量は1回1,000mg又は1,500mgである

** 2. 小児腎移植患者での薬物動態 (参考)

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/m²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/m²/日であった。

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 (例数)	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (µg·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

<外国人における成績(参考)>

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。

GFR (mL/min/1.73m 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。

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カ月	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1,000mg 1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。

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カ月後 (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、0.3~200 µg/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.小児腎移植患者での薬物動態

小児腎移植患者(生後3カ月から18歳以下)にミコフェノール酸 モフェテルの経口用懸濁剤液 600mg/m²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。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 1日2回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カ月～<2歳(6) ^b	3.03±4.70	10.3±5.80	22.5±6.66
	3カ月～<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カ月目	3カ月～<2歳(4) ^b	0.725±0.276	23.8±13.4	47.4±14.7
	3カ月～<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
移植後9カ月目	3カ月～<2歳(4) ^b	0.604±0.208	25.6±4.25	55.8±11.6
	3カ月～<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カ月～<6歳と重複する, ^c n=20, ^d n=16, ^e n=45

(参考) 動物実験の結果

1) 腸肝循環¹⁾

¹⁾ C-ミコフェノール酸 モフェテル 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²⁾

²⁾ C-ミコフェノール酸 モフェテル 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¹⁾

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 モフェテルとして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)

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 モフェテルとして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

1) 成人¹⁾

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 モフェテルとして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)

2) 小児²⁾ (参考)

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 モフェテルとして1回300～600mg/m²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。

3. 心移植における拒絶反応の抑制¹⁾

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 モフェテル(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)

4. 肝移植における拒絶反応の抑制¹⁾

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 モフェテル(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)

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¹⁾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¹⁾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²³⁻²⁹

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つのプリン生合成経路の内、*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²³⁻²⁹

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。一方、ヒト線維芽細胞、膵帯内皮細胞の増殖抑制は軽度であった。

2) *in vivo*試験²³⁻²⁹

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。

3.移植免疫抑制作用²³⁻²⁹

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、内臓増殖・肥厚を抑制した。

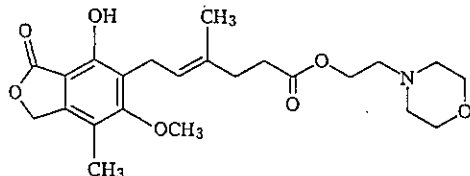
【有効成分に関する理化学的知見】

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：C₂₃H₃₁NO₇

分子量：433.49

性状：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) 飯島一誠, 他：日本小児腎臓病学会雑誌：24, 36(2011)

2) Figueroa J, et al. : Transplantation : 55, 1371(1993)

3) 高橋公太, 他：移植：32, 135(1997)

4) 社内資料：腎移植患者における薬物動態(国内)

5) 社内資料：健康成人における薬物動態(海外)

6) Heather JJ, et al. : Clin Pharmacol Ther : 63, 512(1998)

7) 社内資料：心移植患者における薬物動態(海外)

8) 社内資料：肝移植患者における薬物動態(海外)

9) 社内資料：胆汁中排泄及び腸肝循環

10) 社内資料：乳汁中移行

11) 打田和治, 他：移植：35, 29(2000)

12) 高橋公太, 他：移植：36, 39(2001)

13) Kobashigawa J, et al. : Transplantation : 66, 507(1998)

14) 社内資料：肝移植患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(海外)

15) Zuckermann A, et al. : J Heart Lung Transplant : 18, 432(1999)

16) Ross DJ, et al. : J Heart Lung Transplant : 17, 768(1998)

17) Palmer SM, et al. : Transplantation : 71, 1772(2001)

18) Odorico JS, et al. : Transplantation : 66, 1751(1998)

19) Rigotti P, et al. : Clin Nephrol : 53, 52(2000)

20) Merion RM, et al. : Transplantation : 70, 105(2000)

21) Oh JM, et al. : J Clin Pharmacol : 41, 861(2001)

22) Stegall MD, et al. : Transplantation : 64, 1695(1997)

23) Bruce DS, et al. : Transplant Proc : 30, 1538(1998)

24) Gruessner RWG, et al. : Transplantation : 66, 318(1998)

25) Kaufman DB, et al. : Transplantation : 67, 586(1999)

26) Allison AC, et al. : Immunol Rev : 136, 5(1993)

27) Lee HJ, et al. : Cancer Res : 45, 5512(1985)

28) Allison AC, et al. : Lancet : 2, 1179(1975)

29) 社内資料：IMPDH, GMPSの特異的抑制作用

30) Eugui EM, et al. : Scand J Immunol : 33, 161(1991)

31) Grailer A, et al. : Transplant Proc : 23, 314(1991)

32) 社内資料：抗体産生抑制作用

33) Eugui EM, et al. : Scand J Immunol : 33, 175(1991)

34) Eugui EM, et al. : Transplant Proc : 23(Suppl 2), 15(1991)

35) Platz KP, et al. : Surgery : 110, 736(1991)

36) Morris RE, et al. : Transplant Proc : 22, 1659(1990)

37) Platz KP, et al. : Transplantation : 51, 27(1991)

38) Bechstein WO, et al. : Transplant Proc : 25, 702(1993)

39) Hao L, et al. : Transplant Proc : 22, 876(1990)

40) Morris RE, et al. : Transplant Proc : 23(Suppl 2), 19(1991)

41) Steele DM, et al. : Transplant Proc : 25, 754(1993)

42) 社内資料：ラット脈管炎モデルにおける内臓肥厚抑制作用

43) Yoshida S, et al. : Transplant Proc : 32, 2492(2000)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

Roche ロシュグループ

®登録商標

84010152/84010153