

薬食審査発 0731 第 7 号  
薬食安発 0731 第 4 号  
平成 27 年 7 月 31 日

各 

都	道	府	県		
保	健	所	設	置	市
特	別	区			

 衛生主管部（局）長殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長  
（公 印 省 略）

厚生労働省医薬食品局安全対策課長  
（公 印 省 略）

ミコフェノール酸 モフェチル製剤の使用に当たっての留意事項について

ミコフェノール酸 モフェチル製剤（販売名：セルセプトカプセル 250）（以下「本剤」という。）については、本日、薬事衛生食品審議会において公知申請に関する事前評価を受け、既に承認を受けている効能・効果に追加し、新たに「ループス腎炎」の使用に対する保険適用が認められたところで、「新たに薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」（平成27年7月31日付け薬食審査発0731第1号、薬食安発0731第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）及び、「公知申請に係る事前評価が終了した医薬品の保険上の取扱いについて」（平成27年7月31日付け保医発0731第1号厚生労働省保険局医療課長通知）。

本剤は催奇形作用を有しており、国内外において、本剤の投与を受けた患者からの先天性奇形を有する児の出産が報告されていること等から、その使用にあたっては、特に現行の使用上の注意に記載のある下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関に対する周知をお願いします。



## 記

1. 本剤の、新たに公知申請の事前評価を受けた効能又は効果、並びに用法及び用量と、既承認効能の催奇形作用に対する、禁忌、原則禁忌、重要な基本的注意、及び、妊婦、産婦、授乳婦等への投与に対する注意事項は以下のとおりである。ループス腎炎に対して本剤を投与する場合においても、既承認効能に対する対応と同じく、本剤の催奇形作用について特段の留意をお願いすること。

なお、その他の使用上の注意等については、別添の添付文書及び資料を参照されたいこと。

### 公知申請の事前評価を受けた効能又は効果、並びに用法及び用量

#### 【効能又は効果】

○ループス腎炎

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

ループス腎炎に対しては、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

#### 【用法及び用量】

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。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

ループス腎炎に対して本剤を投与する場合、投与開始時は、原則として副腎皮質ステロイドと併用すること

#### 【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）

### 【重要な基本的注意】

- (1) ～ (3) 略
- (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) ～ 3) 略
- (5) ～ (7) 略

### 【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。〕

2. 本剤の既承認効能又は効果、並びに用法及び用量、及び、警告はそれぞれ以下のとおりであるので、特段の留意をお願いすること。

なお、その他の使用上の注意については、別添の添付文書及び資料を参照されたいこと。

### 既承認効能又は効果、並びに用法及び用量

#### 【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

#### 【用法及び用量】

##### 1. 腎移植の場合

- 腎移植後の難治性拒絶反応の治療

通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回1,500mg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。

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。

<用法及び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/1.73m<sup>2</sup>）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。

【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。

\*\* 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
薬価取載	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



規制区分：劇薬  
処方せん医薬品<sup>注1)</sup>  
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）

免疫抑制剤  
**セルセプト<sup>®</sup>カプセル250**  
**CELLCEPT<sup>®</sup>**  
ミコフェノール酸 モフェチルカプセル

【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 ローズナトリウム、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				
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  
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。

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/1.73m<sup>2</sup>)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。

(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-グアニル-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。
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<sup>1)</sup>)**

**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) 汎白血球減少(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ことがある。

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、頻りに臨床検査 (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)、 $\gamma$ -GTP、AI-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。
- 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 <sup>(注2)</sup>	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 <sup>(注3)</sup> 、菌肉炎、菌肉肥厚、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)、 $\gamma$ -GTP、LDH、AI-P、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 <sup>(注2)</sup>	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、瘡癩、小水疱性皮膚疹
呼吸器	呼吸困難、喘息、胸水、鼻出血、喀血、しゃっくり、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		頻脈、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、インポテンシ、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 <sup>(注1)</sup>	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 (6 mg/kg/日) 等が、ウサギで、動脈管開存、胸部及び腹壁破裂 (90 mg/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 (6 mg/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肺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

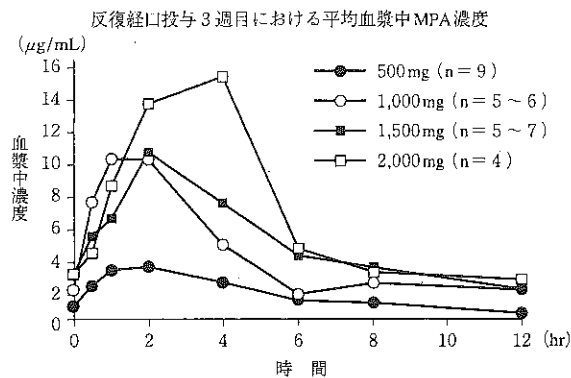
- (1)脾臓摘出/血漿交換ラットの試験(40mg/kg/日を7日間、その後20mg/kg/日に減量して更に7日間連続経口投与)で投与中は血中自然抗体価の回復を抑制したが、投与中止後にはリバウンドを呈したとの報告がある<sup>2)</sup>。
- (2)サルで、下痢、貧血、白血球減少(45mg/kg/日以上)が報告されている。
- (3)細菌を用いる復帰突然変異試験、酵母を用いる遺伝子交換試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマTK試験及びげっ歯類を用いる小核試験が実施され、細胞毒性を生ずる用量で、マウスリンフォーマTK試験で小コロニーの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<sup>2,4)</sup>

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>a)</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 <sub>0-12</sub> (µg·hr/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> (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<sup>1)</sup>(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/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。

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 <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (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<sup>2)</sup>

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 <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (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<sup>2)</sup>

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/1.73 m <sup>2</sup> )	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-96</sub> (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<sup>2)</sup>

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 <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (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<sup>2)</sup>

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 <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (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<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か月から18歳以下)にミコフェノール酸 モフェチルの経口用懸濁液 600mg/m<sup>2</sup>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AUC<sub>0-12</sub>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 <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/mL) <sup>a</sup>	AUC <sub>0-12</sub> (μg·hr/mL) <sup>b</sup>
移植後7日目	3か月～<2歳(6) <sup>a</sup>	3.03±4.70	10.3±5.80	22.5±6.66
	3か月～<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 <sup>c</sup>
	全患者(54)	1.24±1.70	12.6±8.37	28.7±10.5
移植後3か月目	3か月～<2歳(4) <sup>a</sup>	0.725±0.276	23.8±13.4	47.4±14.7
	3か月～<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 <sup>d</sup>
	全患者(46)	1.05±0.507	22.5±11.8	54.9±19.6 <sup>e</sup>
移植後9か月目	3か月～<2歳(4) <sup>a</sup>	0.604±0.208	25.6±4.25	55.8±11.6
	3か月～<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

<sup>a</sup> 600mg/m<sup>2</sup>用量に補正した, <sup>b</sup> 3か月～<6歳と重複する, <sup>c</sup> n=20, <sup>d</sup> n=16, <sup>e</sup> n=45

(参考) 動物実験の結果

1) 腸肝循環<sup>2)</sup>

<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。

2) 乳汁移行<sup>2)</sup>

<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。

【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<sup>1)</sup>

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)

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

1) 成人<sup>1)</sup>

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)

2) 小児<sup>1)</sup>(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か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<sup>1)</sup>

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か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<sup>1)</sup>

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か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<sup>1)</sup>が認められている(外国人における成績)。

6. 膵移植における拒絶反応の抑制

国外において膵移植(膵腎同時移植)患者における拒絶反応の抑制効果<sup>1)</sup>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<sup>26-30)</sup>

ミコフェノール酸 モフェテルは、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<sup>30-32)</sup>

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、臍帯内皮細胞の増殖抑制は軽度であった。

#### 2) *in vivo* 試験<sup>33-35)</sup>

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<sup>36-43)</sup>

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、ラット尿管炎モデルでの冠状動脈炎、内膜増殖・肥厚を抑制した。

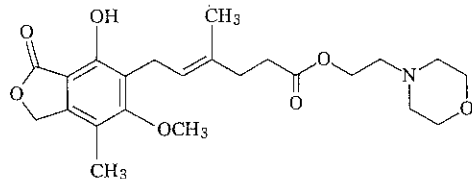
## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミコフェノール酸 モフェテル (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：C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub>

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: ラット尿管炎モデルにおける内膜肥厚抑制作用  
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



ロシュグループ

中外製薬株式会社  
東京都中央区日本橋室町2-1-1

®登録商標

84010152/84010153



セルセプトを処方される先生方へ

## セルセプトの催奇形性に関する情報および適正使用のお願い

セルセプト（以下、本剤）は、妊婦に投与すると胎児に障害を及ぼす可能性があります。

本剤を服用される患者さんの予定外の妊娠を防止し、胎児の本剤曝露を回避するため、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人への投与は「禁忌」であり、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には避妊をお願いしております。なお、男性の本剤服用患者での精子形成異常等は報告されておらず、男性での避妊期間は設定されていません。

### ご注意頂きたい点

妊娠する可能性のある女性（生理のある女性全員が対象）に本剤を処方される際には、次の事項にご留意くださいますようお願い申し上げます。

#### 1. 本剤の服用と流産や先天障害のリスクについて、患者さんへ説明を行ってください。

妊娠する可能性のある女性に対し本剤の投与を開始する際は、「セルセプトを服用される女性の患者さんへ」をお渡しいただき、本剤の催奇形性に対するリスクを患者さんに十分ご指導ください。

#### 2. 妊娠する可能性のある女性に対して妊娠に関する指導を行ってください。

##### ① 計画妊娠に関する指導を行ってください。

本剤によるリスクを患者さんにご理解いただいた上で、計画妊娠の重要性についてご指導ください。

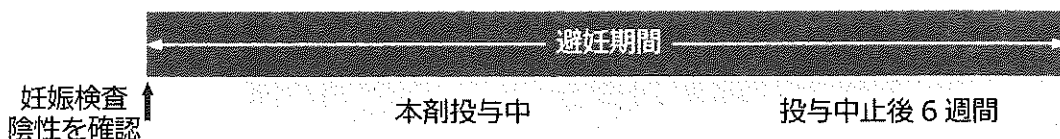
##### ② 避妊に関するカウンセリングを行ってください。

- ・本剤投与前、本剤投与中および投与中止後 6 週間は、複数の信頼できる避妊法により確実に避妊するよう指導してください。
- ・本剤投与中または投与中止後 6 週間以内に妊娠した、あるいは妊娠した可能性がある場合は、主治医に直ちに連絡するよう指導してください。本剤の服用を自己判断で中止しないようご指導ください。

#### 3. 本剤投与開始前に妊娠検査を実施してください。

- ・本剤投与開始前に妊娠検査を実施してください。
- ・妊娠検査が陰性であることを確認してから投与を開始してください。妊娠検査が陽性の場合、本剤の投与を避けてください。

【避妊期間】 本剤投与前、本剤投与中および本剤投与中止後 6 週間



#### 4. 患者・処方医同意書にご署名ください。

#### 5. 本剤投与中および本剤投与中止後 6 週間以内に患者さんが妊娠した場合は弊社医薬情報担当者までご連絡ください。

- ・妊娠詳細調査に御協力をお願いします。

## 本剤による催奇形性のリスクについて

本剤は、妊婦に投与すると胎児に障害を及ぼす可能性があります。

### 【妊娠転帰に関する報告】

#### ●報告①

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、セルセプト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 件が自然流産でした。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）が報告されました。

Nicole M Sifontis, et al. Transplantation;82,1698;2006

American Journal of Transplantation;Vol.6, Suppl.s2, p162;2006

#### ●報告②

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ました。

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

なお、一般的に、先天異常の頻度は 3%<sup>1)</sup>、自然流産の頻度は全妊娠の 8%～15%<sup>2)</sup> と報告されています。

1) 今日の治療指針 2015 年版 20150101 発行

2) 医学書院 医学大辞典 第 2 版 20090215 発行

### 【生殖発生毒性試験】

妊娠前及び妊娠初期投与試験（Segment I 試験）は、ラットを用い雄性及び雌性別に生殖試験を実施しました。胎児の器官形成期投与試験（Segment II 試験）は、ラット及びウサギの 2 種を用い、周産期及び授乳期投与試験（Segment III 試験）はラットを用いて実施しました。

ラットにおいて雄動物には 20mg/kg/day まで、雌動物では 4.5mg/kg/day までは生殖能に影響はみられませんでした。ラットの器官形成期に投与し、6mg/kg/day（Segment II）の投与量で胎児吸収が増加し、4.5mg/kg/day（Segment I）群の出生児及び 6.0mg/kg/day（Segment II）群の生存胎児で主に頭部奇形（無眼/小眼球症、唇顎裂、脳髄膜ヘルニア、外脳症、臍帯ヘルニア、横隔膜ヘルニア、水頭症等）がみられましたが、2.0mg/kg/day では奇形発現はみられず、出生児 F1 の生後発育、情動性試験、学習試験、生殖試験には 3.0mg/kg/day まで異常は認められませんでした。ウサギの器官形成期に投与し、90mg/kg/day で母動物に影響はありませんでしたが、胎児に奇形多発（心臓転位、胃壁破裂、臍帯ヘルニア、胸郭破裂、横隔膜ヘルニア、胆嚢欠損、胆嚢形成不全、肺無形成、肺形成不全、動脈管開存等）が認められました。ラットの周産期及び授乳期投与では 10mg/kg/day まで母動物の分娩及び出生児の生後発育、情動性試験、学習試験、生殖試験に影響はありませんでした。

セルセプト®カプセル 250 医薬品インタビューフォーム抜粋

【妊娠と薬についての相談窓口】

妊娠中の方、近い将来に妊娠する方の薬について、妊娠と薬情報センターに相談することができます。

妊娠と薬情報センター

<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/>

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等の詳細につきましては最新の添付文書、中外製薬ホームページをご参照ください ([http://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/cel\\_cap0250/prg/01\\_001.html](http://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/cel_cap0250/prg/01_001.html))。その他、ご不明な点等ございましたら、弊社担当者までご連絡ください。本剤の適正使用にご理解・ご協力を宜しくお願い致します。

【参考①】海外ガイドラインの妊娠に関する記載状況

●KDIGO ガイドライン

Chapter 25

[http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/TxpGL\\_publVersion.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/TxpGL_publVersion.pdf)

●ACR GL :

[http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Guidelines/Lupus\\_nephritis\\_\(Members\\_only\)/](http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Guidelines/Lupus_nephritis_(Members_only)/)

●EULAR-EDTA\_GL :

<http://ard.bmj.com/content/early/2012/07/30/annrheumdis-2012-201940.abstract?paper=1>

【参考②】各種避妊方法の利点と欠点

利点	欠点
<b>コンドーム</b>	
使用方法が簡単で特別な知識を必要とせず医師や助産婦の指導・監督は不要	男性の避妊意志と実行力を必要とする
薬局や自動販売機・訪問販売などで手軽に入手可能でプライバシーが保たれる	性行為の最初から必ず使用しないと失敗率が高い
作用機序がわかりやすく、効果をただちに目で確かめられる	性行為の時に使用するためにムードをこわす
副作用のおそれや使用禁忌はない	射精後に精液が膈内に流入して妊娠することがある
早漏防止に役立つことがある	使用中に破損する可能性がある
古典的性病およびトリコモナス、カンジダ、外陰ヘルペス、HIV/AIDS など性感染症の予防に役立つ	男性の性感を障害する
100% 使用すれば避妊効果はかなり高い	男性は使用を好まないのびなるべく使用しないですませようとして失敗する
<b>女性用コンドーム</b>	
医師の処方などは不要で薬局で購入でき、プライバシーが保たれる	発売されてまだ間もないために避妊効果に不明な点がある
副作用のおそれや使用禁忌はない	装着方法がわかりにくい
男性の協力は不要で、女性の意志のみで使用可能	男性の理解が得られるか不明
古典的性病およびトリコモナス、カンジダ、外陰ヘルペス、HIV/AIDS など性感染症の予防に役立つ	避妊効果はあまり高くないというデータもある
男女ともに性感には影響がない	
<b>ペッサリー</b>	
男女ともに性感には影響がない	産科医、助産婦（受胎調節実地指導員）にあらかじめ
性行為の前に挿入しておくので性行為とは無関係に避妊が可能	サイズを測ってもらい、挿入方法を十分に練習する必要がある
男性の協力を必要とせず女性の意志のみで実行可能	女性が避妊に対して動機と実行力を持ち練習する意志を必要とする
副作用（ときとして膈炎）、禁忌はまれ	うまく装着されていなかったり、途中でずれたりすると失敗妊娠することがある
100% 使用すれば避妊効果はかなり高い	装着できない場合（子宮脱、膀胱脱、子宮下垂、膈炎など）がある
<b>殺精子薬剤（錠剤、フィルム状製剤）</b>	
自分で使用すればよいのでプライバシーが保てる	性行為の途中で使用するためにムードをこわす
比較的簡単に実行できる	挿入方法や挿入時期が不適當だと失敗妊娠しやすい
使用禁忌や副作用はない（まれにアレルギー反応を起こす）	挿入してから射精までの時間が限定される
	錠剤は熱感があり性感を損うことがある
	帯下が増加し下着が汚れやすい

利点	欠点
<b>排卵期判定法 (オギノ式, リズム法)</b>	
器具, 薬品は不要 (基礎体温測定は体温計必要)	月経の記録, 基礎体温測定など几帳面さが必要
医学的管理不要	理論的に効果が低く失敗しやすい
比較的安価	排卵日の正確な予測・判定は困難
	方法について正確な知識・学習が必要
	記録や計算が面倒
	定期禁欲法の場合には男性の意志が必要
<b>子宮内避妊器具 (IUD)</b>	
避妊効果が比較的高い	医師に挿入を依頼する必要がある
性行為と無関係に避妊実行が可能	挿入時・除去時に多少の痛みや不快感を伴う
全身的な影響はほとんどないから授乳時にも使用可能	自然に脱出したり入ったままで妊娠する可能性がある
一度医師を訪れるのみで継続的な避妊法の実行は不要	副作用 (主として出血) の可能性がある
女性の意志のみで実行可能	未産婦には適当ではない
<b>経口避妊薬 (ピル)</b>	
避妊効果が非常に高く, 飲み忘れなければ 100%である	錠剤を毎日服用する必要がある
性行為と無関係に避妊実行が可能	避妊機序がわかりにくいために誤解されやすい
錠剤の服用のみで使用方法が簡単	乳汁分泌に影響するから授乳時には不適當
記録も学習も練習も不要	副作用や使用禁忌の可能性はある
女性の意志のみで実行可能	医師の診察・検査・処方と医学的管理を必要とする
プラスの全身的副効用がある	比較的高価である

大久保智治他; 日産婦誌 56 巻 3 号 N27-N38; 2004 年

【参考⑨】各種避妊法使用開始 1 年間の失敗率 (妊娠率)

避妊法	理想的な使用* (%)	一般的な使用** (%)	1 年間の継続率 (%)
ピル (OC)	0.3	8	68
コンドーム	2	15	53
殺精子剤	18	29	42
ペッサリー	6	16	57
薬物添加 IUD	0.1~0.6	0.1~0.8	78~81
リズム法	1~9	25	51
女性避妊手術	0.5	0.5	100
男性避妊手術	0.1	0.15	100
避妊せず	85	85	

\* 理想的な使用とは, 選んだ避妊法を正しく続けて使用している場合

\*\* 一般的な使用とは, 飲み忘れを含め一般的に使用している場合

低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン (改訂版) 平成 17 年 12 月

**警告、禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。**

薬効分類	免疫抑制剤	日本標準商品分類番号	87399	承認番号	21100AMY00240																	
販売名	 セルセプト <sup>®</sup> カプセル 250 CellCept <sup>®</sup> ミコフェノール酸 モフェチル (Mycophenolate Mofetil) カプセル			製造販売会社	中外製薬株式会社																	
				承認年月	1999年9月																	
				薬価基準	収載(1999年11月)																	
				販売開始	1999年11月																	
				効能・効果追加年月	2000年12月/2003年1月/2005年2月																	
				再審査期間満了年月	2009年9月/2013年1月																	
再審査結果公表年月	2010年10月	規制区分	劇薬、処方せん医薬品 <sup>※1)</sup>																			
警告	<b>【警告】</b> 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。			組成・性状	販売名	セルセプトカプセル250																
禁忌	<b>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</b> 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)				有効成分含有量	ミコフェノール酸 モフェチル 250mg																
	原則禁忌	<b>【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)】</b> 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)			成分(1カプセル中)	添加物 内容物:アルファー化デンブ、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																
効能・効果		<b>【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)】</b> 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)			色	剤形	外形	長径	平均重量													
*用法・用量	○腎移植後の難治性拒絶反応の治療(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合) ○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植			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												
	使用上の注意	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/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. 心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制の場合通常、成人にはミコフェノール酸 モフェチルとして1回500～1,500mg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/1.73m <sup>2</sup> )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。			剤形	外形	長径	平均重量														
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。			併用禁忌(併用しないこと)	(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。 (6) 本剤は、イノシンモノホスフェイ脱水素酵素(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。 (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。																
	併用注意(併用に注意すること)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生ワクチン(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)</td> <td>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。</td> <td>免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。</td> </tr> <tr> <td>アザチオプリン、ミノリピン</td> <td>骨髄機能抑制が起こるおそれがある。</td> <td>両剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている。</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン</td> <td>本剤の作用が減弱するおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>本剤の作用が減弱するおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>マグネシウム及びアルミニウム含有制酸剤</td> <td>本剤の作用が減弱するおそれがある。</td> <td>併用により、本剤の吸収が減少したとの報告がある。</td> </tr> </tbody> </table>				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。	アザチオプリン、ミノリピン	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。	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。
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。																				
アザチオプリン、ミノリピン	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。																				
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。																				

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること



薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 モキシシリン・クラブ ラン酸(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 バラシクロビル 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<sup>1)</sup>)

**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)

「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、ニューモシステリス感染症、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。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ことがある。

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。

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)、雑嚥(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 <sup>※2)</sup>	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	網赤血球増加・減少
消化器	腸絨毛萎縮 <sup>※3)</sup> 、菌肉炎、菌肉肥厚、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、脾炎、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

	頻度不明 <sup>注2)</sup>	1%以上	1%未満
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、トリグリセリド上昇、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
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、瘡瘍、小水疱性皮膚疹
呼吸器	呼吸困難、喘息、胸水、鼻出血、咯血、しゃっくり、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	下腿痠直、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		頻脈、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、裏腫(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、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 <sup>注4)</sup>	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。

**6.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**  
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か月から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lestチラミン(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、投与中止後にはリウマノイドを呈したとの報告がある<sup>2)</sup>。  
(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試験及びびげっ菌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びげっ菌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。

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

使用上の注意

取扱い上の注意

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)

包装

セルセプトカプセル250: 100カプセル(バラ)  
: 100カプセル(PTP)

●その他の詳細につきましては、添付文書をご参照下さい。また、添付文書の改訂に十分ご注意ください。  
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

\*2011年9月改訂(第19版)

製造販売元



中外製薬株式会社

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

(資料請求先) 医薬情報センター

TEL.0120-189706 FAX.0120-189705

Roche ロシュグループ

2015年7月作成  
CEL0149.01


## セルセプトを服用される女性の 患者さんへご指導いただきたいこと

この冊子には、セルセプトに関する重要な情報を掲載しています。  
妊娠可能な女性患者さんにご処方の際は、セルセプトの服用を始める前によくお読みいただき、これらの内容を患者さんのパートナーの方にもお伝えいただくようご指導ください。

すべての革新は患者さんのために



中外製薬株式会社

 A member of the Roche group

2015年7月作成  
CEL0147.01

## セルセプトを服用される女性の患者さんへ

ここでは、セルセプトに関する重要な情報を掲載しています。  
セルセプトの服用を始める前によくお読みください。  
また、これらの内容をパートナーの方にもお伝えください。

### ※セルセプトについて※

セルセプトは、腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植を受けた患者さんの免疫系の活動を抑制して、拒絶反応（移植された臓器を「異物」とみなして攻撃すること）が起こるのを防ぐ働きをします。また、自分の体に対する抗体を産生する疾患の一つであるループス腎炎に対して、免疫系の活動を抑制して疾患の活動性を低下させる働きをします。

### ※セルセプト服用中の妊娠に関するリスク※

妊娠中にセルセプトを服用した患者さんが、耳の奇形などの先天性奇形のあるお子さんを出産したことが報告されています。また妊娠中にセルセプトを服用すると妊娠初期（3ヶ月）の流産のリスクが上昇することも報告されています。

### ※特にご注意頂きたいこと※

#### 妊娠検査について

- セルセプトの服用開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認してから服用を開始してください。

#### 避妊について

- セルセプトの服用を開始したら、服用中および服用終了後6週間は確実に避妊をしてください。
- 避妊法には、経口避妊薬、子宮内避妊器具、コンドーム等があります。より確実な避妊のため、複数の信頼できる避妊法を併用してください。

#### 妊娠した（妊娠したかもしれない）場合

- セルセプト服用中または服用中止後6週間以内に妊娠した、あるいは妊娠した可能性がある（避妊がうまくいかなかったかもしれない）場合は、ご自分の判断でセルセプトの服用を中止せず、担当医に直ちに相談してください。

#### 妊娠を希望する場合

- 担当医にご相談ください。予定外の妊娠を避け、計画的に妊娠することが大切です。

#### 授乳について

- セルセプト服用中は授乳しないでください。

セルセプトについて分からないことや気になることがありましたら  
担当医または薬剤師にご相談ください。

誤飲防止のため、子供の手の届かないところで保管して下さい。

すべての革新は患者さんのために



中外製薬株式会社



A member of the Roche group