○セルセプト カプセル［内］

【重要度】【TDM】　【一般製剤名】ミコフェノール酸モフェチル（U）　Mycophenolate Mofetil　(MMF)　【分類】免疫抑制剤
【単位】○250mg/Cap
【常用量】■腎移植における拒絶反応の抑制：1回1000mg（難治性拒絶反応の治療には1500mg），1日2回12時間毎
■心移植、肝移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制：1回500～1500mg，1日2回12時間毎
■ループス腎炎：1回250～1,000mg，1日2回12時間毎［最大3000mg/日］原則としてステロイドと併用
■造血幹細胞移植：1回250～1,000mg，1日2回12時間毎［最大3000mg/日］
【用法】1日2回，12時間毎［食後］
1日3回の場合は食後投与も可
【透析患者への投与方法】末期腎不全患者ではAUCが腎機能正常者の約1.5倍上昇するため（1）2/3を目安に減量する（5）
【その他の報告】50～100%量（3）250～500mgを1日2回（17）
【PD】1000mgを1日2回（17）
【保存期CKD患者への投与方法】GFR 25mL/min/1.73m^2未満では血中濃度が上昇するおそれがあるので1回1000mg，1日2回を上限（1,FDA）
【その他の報告】GFR 50mL/min以上：減量の必要なし，GFR 50mL/min未満：50～100%量（3）
Ccr 25mL/min未満でCLの有意な増大を認めた［TDMが有用である可能性を指摘］（小林昌宏，他: TDM研究 25: 133-40, 2008）
【特徴】アザチオプリン，ミゾリビンと類似の代謝拮抗薬であり，プリン代謝系のDNA合成を抑制することにより免疫抑制効果を発揮する．経口投与により速やかに吸収後加水分解され活性体のMPAとなる．MPAはde novo系のイノシン酸デヒドロゲナーゼの活性阻害によって核酸合成を阻害するが，この阻害作用は可逆的で濃度依存性である．ヒトのリンパ球の核酸合成はほとんどがde novo系に依存しているため，本剤はリンパ球に選択的に作用すると考えられている．Penicillium stoloniferumの産生する抗生物質.
【主な副作用・毒性】感染症，汎血球減少，好中球減少，リンパ腫，リンパ増殖性疾患，悪性腫瘍（特に皮膚），消化管出血，アレルギー反応，イレウス，敗血症，消化管潰瘍，アシドーシス，脱水症，肺水腫，重度の下痢，貧血，食欲不振，発熱，嘔気，サイトメガロウイルス肺炎など.
【安全性に関する情報】催奇形性がある（1）妊娠していないことを確認して開始し，服用中と終了後6週間は避妊を行う（1）皮膚基底細胞癌のリスク増加に関連（Brewer JD, et al: Arch Dermatol 2009 PMID: 20026847）高用量では扁平上皮癌が増加するかもしれない（Shao EX, et al: Transpl Immunol 2022 PMID: 35988897）
【モニターすべき項目】CBC，像
【吸収】速やかに吸収される（1,U）食事によりBAは変化しないがCmaxは40%低下（U）空腹時に投与する（U）食事や制酸剤によりCmaxが低下する（Bullingham R, et al: Br J Clin Pharmacol 41: 513-6, 1996）
【F】水溶液と比較した相対BAは96%（1）94%（U）94.1%（Bullingham R, et al: J Clin Pharmacol 36: 315-24, 1996）
【tmax】単回0.7hr，反復1～2hr（1）MPAG 2hr（1）代謝物MPAGが腸肝循環を受けるので6～12hr後に2回目のピークがある（U）
【代謝】吸収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．その後MPAは酸化または抱合反応を受け，HEMは酸化反応を受ける（1）MPAはUGT1A8および1A9によりグルクロン酸抱合を受ける（1）MPAは肝などで多くは7位の水酸基がグルクロン酸抱合を受け，非活性のMPAGとなる（U）MPAGは腸肝循環によりMPAが再度吸収される（1）UGT2B7によりアシル基がグルクロン酸抱合を受けMPA-aGとなり，これには活性がある（平野俊彦：薬理と臨床 18: 317-24, 2008）シクロスポリンはMPAGの胆汁排泄を阻害するがタクロリムスは阻害しない（van Gelder, et al: Ther Drug Monit 23: 119-28, 2001）CYPを誘導，阻害しない（1）MPAGのAUCはMPAの4～5倍高い（Bullingham R, et al: J Clin Pharmacol 36: 315-24, 1996）MPAは腎臓でも代謝される可能性がある（Bullingham R, et al: J Clin Pharmacol 36: 315-24, 1996）UGT1A9とUGT2B7の遺伝的多型がMPAGやアシルMPAGの濃度上昇に関与（Guo D, et al: Eur J Clin Pharmacol 69: 843-49, 2013）UGT1A9の変異がMPAのAUC低下に関連（Kuypers DR, et al: Clin Pharmacol Ther 78: 351-61, 2005，Schaik RHN, et al: Clin Pharmacol Ther 86: 319-27, 2009）
【排泄】約90%が尿中に，約5%が糞中に回収（1）尿中排泄物の96.3%はMPA-G（1）尿中MPA排泄率は0.66～0.7%，HEM由来の代謝物は約92.1%が尿中に排泄され主代謝物としてはHEMの酸化反応性生物カルボキシメチルモルフォリン［24hrまで］（1）ほとんどMPAGとして尿中に排泄される（U）腸肝循環が示唆（U）MPAGとして尿中に70%回収［iv］（Bullingham R, et al: J Clin Pharmacol 36: 315-24, 1996）
【CL】177～193mL/min（1）CL/F=26L/hr（1）CL/F=8.3～25.3L/hr（Abd Rahman AN, et al: Clin Pharmacokinet 52: 303-31, 2013）CL/F=14.5L/hr［個体間変動45.2%］（Punyawudho B, et al: Int J Clin Pharmacol Ther 50: 272-80, 2012）
【t1/2】15.8hr（1）17hr（U）MPA：経口17.9hr，静注16.6hr（U）17hr（Bullingham R, et al: J Clin Pharmacol 36: 315-24, 1996）
【蛋白結合率】MPA96～98%，その96%がアルブミンと結合する（1）（U）MPAG82%（U）
【Vd】3.6～4.0L/kg（U）3.75L/kg（1）
【MW】433.5
【透析性】除去されない（1,U）
【TDMのポイント】TDMの対象となるが有効治療域は確立していない（1）MPAGの胆汁排泄の亢進と消化器症状は関連している［ラット］（Saitoh H, et al: Drug Metab Pharmacokinet 21: 406-13, 2006）EMIT法ではグルクロン酸抱合体を測定してしまうのでHPLC法よりも高値となる（平野俊彦: 薬理と臨床 18:317-24, 2008）AUCやトラフ値と拒絶反応発症率や副作用発現率が関連することが指摘されている（van Gelder: Transplantation 80: S244-53, 2005, Staatz CE: Clin Pharmacokinet 46:13-58, 2007）AUC (0-12)が30μg･hr/mL以下なら拒絶反応のリスクが増大し，60以上で骨髄抑制や感染症のリスクが増すので，AUC(0-12)が30～60μg･hr/mL

がターゲット（三浦昌朋，佐藤滋：日病薬誌 49: 1061-5, 2013）ループス腎炎治療ではC1のMPA濃度13μg/mL超を指標（Kittanamongkolchai W, et al: Lupus 22: 727-32, 2013）MPAの血中濃度と毒性との関連は明かでないが，自己免疫性疾患ではAUC12目標値35 mg・hr/L超（Abd Rahman AN, et al: Clin Pharmacokinet 52: 303-31, 2013）MPAのTDMの記述（Kuypers DR, et al: Clin J Am Soc Nephrol 5: 341-58, 2010）
皮膚科領域では2g/日の用量で反応しない例において，吸収の個人差やノンコンプライアンスを確認するためにMPA濃度を測定することを提案する（Sokumbi O, et al: J Am Acad Dermatol 68: 36-40, 2013）
MPAGの血中濃度と血液毒性は関連している可能性（Sobiak J, et al: Clin Transplant 27: E407-14, 2013）
ループス腎炎の目標AUCは30～45mg/L・hrでトラフ閾値は3mg/L（Luszczynska P, et al: Ther Drug Monit 2015 PMID: 26034895）
小児ネフローゼ症候群でMPA-AUC（0-12）44.6mg・hr/L未満は将来の再発リスクと関連（Hackl A, et al: Ther Drug Monit 2016 PMID: 26488204）
ループス腎炎の採血タイミングの検討（Mizaki T, et al: J Pharm Health Care Sci 2023 PMID: 36624529）

【pKa】5.6, 8.5【O/W係数】2.38［1-オクタノール/buffer, pH7.4］（1）
【相互作用】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：MPAGの尿細管分泌と競合するため両者の血中濃度が上昇（1,U）制酸剤：吸収抑制（U）シクロスポリン，シプロフロキサシン，アモキシシリン・クラブラン酸：腸肝循環阻害による血中濃度低下（1）セベラマー：おそらく吸収阻害（1）リファンピシン：代謝酵素誘導による血中濃度低下（1）カルバペネムとの併用によりMPAのクリアランスが上昇（白石ほか，第17回日本医療薬学会年会講演要旨集 366, 2007）酸化Mgとの併用により吸収が低下して効果減弱の可能性（1）PPI：pH上昇により胃での溶解性が低下して吸収が減少（1, Gabardi S, et al: Ann Pharmacother 46: 1054-64, 2012）ポリカルボフィルCaにより吸収率が低下（Kato R, et al: J Clin Pharmacol 42: 1275-80, 2002）リファンピシンによるグルクロン酸抱合やOATの誘導による血中濃度低下（Kuypers DRJ, et al: Clin Phamarol Ther 78: 81-8, 2005）リファンピシンによるMPAグルクロン酸抱合の誘導，MRP-2による輸送変化が発現（Naesens M, et al: Clin Pharmacol Ther 80: 509-21, 2006）腸管内でシプロフロキサシンがβ-グルクロニダーゼによるMPAG脱抱合を非競合的に阻害してMPA濃度を低下させる機序が示唆（Kodawara T, et al: Biopharm Drug Dispos 2014 PMID: 24615849）イサブコナゾールによるUGT阻害作用によりAUC増大（1）
抗生剤使用の腸管循環抑制によるMPA濃度10～30%低下（Borrows R, et al: Ther Drug Monit 2007 PMID: 17304160）
【小児における報告】UGTの多型がAUCの変化に関連（Prausa SE, et al: Clin Pharmacol Ther 85: 495-500, 2009）
【主な臨床報告】シクロホスファミドよりもループス腎炎の治療効果に優れる（Walsh M, et al: Clin J Am Soc Nephrol 2: 968-75, 2007）
基本治療施行中の進行性IgA腎症への有用性（Hou FF, et al: JAMA Netw Open 2023 PMID: 36745456）

【更新日】20240715

---

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。
※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。