

医薬品等の使用上の注意の改訂について(3/16安全対策調査会審議分)

No.	一般名	薬効分類	改訂内容	改訂理由	参考
1	ヒドロキシエチルデンプン 130000	331 血液 代用剤	[禁忌]の項において、「頭蓋内出血を有する患者」を「頭蓋内出血中の患者」に改訂した。	禁忌中の「頭蓋内出血を有する患者」に関して、「既に止血された頭蓋内血腫患者も含まれる解釈がなされる可能性がある」との懸念から、本記載について「頭蓋内出血中の患者」に変更する要望が日本脳神経外科学会及び日本麻酔科学会から提出された。 添付文書への記載経緯、公表文献、使用実態等を踏まえ、本剤の使用上の注意における禁忌のうち、「頭蓋内出血を有する患者」という記載については、出血中の患者のことであり、「既に止血している頭蓋内血腫患者」は含まないと解釈できるとの懸念を生じない表現とするため改訂した。	新旧対照表:P2 改訂後添付文書:P3
2	ロクロニウム臭化物 ベクロニウム臭化物	122 骨格 筋弛緩薬	[禁忌]の項において、「重症筋無力症、筋無力症候群の患者」を「重症筋無力症、筋無力症候群の患者のうち、スガマデクスナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者」に改訂し、「慎重投与」の項に「重症筋無力症、筋無力症候群の患者」を追記した。	非脱分極性筋弛緩薬ロクロニウム臭化物及びベクロニウム臭化物について、これらへの薬剤に対する感受性が極めて高いことから重症筋無力症、筋無力症候群の患者を禁忌としてきたが、拮抗薬であるスガマデクスナトリウムが承認され広く普及していること、重症筋無力症等の患者における気管挿管や術中の筋弛緩状態の維持に本剤が必要であることから、非脱分極性筋弛緩薬の「禁忌」から重症筋無力症等の患者を除外する要望が日本麻酔科学会から提出された。 海外の添付文書における注意喚起の記載状況、国内外の教科書、ガイドライン等における記載状況、公表文献、副作用報告等を調査した結果、重症筋無力症等の患者に本剤を使用する場合には筋弛緩モニターによる確認を行うとともに、呼吸回復を行う旨を注意喚起した上で、重症筋無力症等の患者を慎重投与とすることが妥当と判断したため改訂した。	新旧対照表:P6 改訂後添付文書:P10
3	ニコフェノール酸 モフェチル	399 他に 分類され ない代謝 性医薬品	[警告]の項に、「本剤はヒトにおいて催奇形性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際は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、本剤投与前から投与中止後6週間、信頼できる確実な避妊法の実施を徹底させるとともに、問診、妊娠検査を行うなどにより、妊娠していないことを定期的に確認すること。」を追記し、「原則禁忌」の項から、「妊娠する可能性のある婦人」を削除した。	本剤は催奇形性を有することから、承認時より「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を「禁忌」、「妊娠する可能性のある婦人」を「原則禁忌」としてきたが、催奇形性(小耳症)、自然流産及び胎児死亡の国内症例が報告された。また、公知申請に関する事前評価の結果、20~40歳の女性に好発する「ループス腎炎」への本剤の使用に対する保険適性が認められていることも考慮し、現行の安全対策の妥当性及び更なる安全対策の必要性について検討を行った。 妊婦及び妊娠している可能性のある婦人については引き続き「禁忌」とするが、妊娠する可能性のある婦人については、妊娠検査が陰性であることを確認後に投与を開始すること、信頼できる確実な避妊法の実施を徹底することに加え、本剤投与中も妊娠していないことを定期的に確認する旨を新たに注意喚起し、妊婦への本剤の曝露を回避する必要があると判断したため改訂した。	新旧対照表:P18 改訂後添付文書:P21 平成28年5月19日 付通知:P29

現行	改訂案
<p>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</p> <p>(1) ～ (3) 略</p> <p>(4) 頭蓋内出血を有する患者 [頭蓋内出血を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(5) 、 (6) 略</p>	<p>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</p> <p>(1) ～ (3) 略</p> <p>(4) 頭蓋内出血中の患者 [頭蓋内出血を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(5) 、 (6) 略</p>

日本標準商品分類番号	87 3319
承認番号	22500AMX00876
薬価収載	2013年5月
販売開始	2013年10月
国際誕生日	1999年6月

代用血漿剤
ボルベン® 輸液6%
(ヒドロキシエチルデンプン130000)

貯法：室温保存

使用期限：容器に表示の使用期限内に使用すること。

注意：取扱上の注意の項参照

*注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

VOLUVEN® 6% solution for infusion

【警告】

重症敗血症等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下で本剤を使用した場合には、患者の状態を悪化させるおそれがあるため、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること（「11. その他の注意」の項参照）。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 肺水腫、うっ血性心不全など水分過負荷のある患者〔循環血液量を増加させるため症状を悪化させるおそれがある。〕
- 乏尿あるいは無尿を伴う腎不全の患者〔腎不全の患者では本剤の排泄が遅れるおそれがある。〕
- 透析治療を受けている患者〔本剤の排泄が遅れるおそれがある。〕
- 頭蓋内出血中の患者〔頭蓋内出血を悪化させるおそれがある。〕
- 重度の高ナトリウム血症あるいは重度の高クロール血症を有する患者〔本剤は塩化ナトリウムを含有するため症状を悪化させるおそれがある。〕
- 本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**

【組成・性状】

1. 組成

本剤は1容器中に次の成分を含有する注射液である。

成分	500mL 中
ヒドロキシエチルデンプン130000	30.0 g
添加物	
塩化ナトリウム(等張化剤)	4.5 g
塩酸(pH調整剤)	適量
水酸化ナトリウム(pH調整剤)	適量

電解質濃度 mEq/L	
Na ⁺	Cl ⁻
154	154

2. 製剤の性状

本剤は、無色～微褐色澄明の注射液である。

pH 4.0～5.5

浸透圧比 約1（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

循環血液量の維持

【用法・用量】

持続的に静脈内投与する。投与量及び投与速度は、症状に応じ適宜調節するが、1日50mL/kgを上限とする。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

投与に際しては、通常成人では本剤500mLあたり、小児では10mL/kgあたり30分以上かけて点滴静注することが望ましい。

【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）

- 心不全のある患者〔水分過負荷となるおそれがある。〕
- 重度の腎機能障害のある患者〔水分過負荷となるおそれ及び腎機能が悪化するおそれがある。〕
- 出血性素因のある患者〔出血傾向が助長されるおそれがある。〕
- 外傷性大出血の患者〔本剤の高用量投与により血液成分の過度の希釈が起こり出血を助長するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- アナフィラキシーが起こることがあるため、最初の10～20mLは患者をよく観察しながらゆっくりと投与すること。
- 組織残留性を考慮して投与は必要最小限にとどめること。
- 本剤の高用量投与により、凝固因子及びその他の血漿蛋白などの血液成分の希釈が起きることがある。さらに、血液成分の希釈のみによらない凝固異常が生じることがあることから、患者の状態に応じて本剤の用量を適宜調節した上で、必要に応じて血液製剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 腎機能及び体液バランスについてモニタリングするなど、患者の状態を十分に観察しながら適切な量を投与すること。
- 急性腎不全等の腎機能障害があらわれ腎代替療法が必要となるおそれがあるため、腎機能を定期的に観察すること。
- 血清電解質をモニターすること。

3. 相互作用

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
アミノ糖系抗生物質 カナマイシン ゲンタマイシン等	併用薬の腎毒性を増強させるおそれがある。腎障害が発生した場合には、適切な処置を行うこと。	機序不明

***4. 副作用**

国内の臨床試験と外国の臨床試験（米国及びフランスの比較対照試験）を合わせて、整形外科手術あるいは外科大手術を受ける152例の患者に本剤が投与された。152例中25例（16.4%）に36件の副作用が認められた。主な副作用として、血清アミラーゼ増加16例（10.5%）、血中クロール増加5例（3.3%）、血中ナトリウム増加4例（2.6%）などが認められた。

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー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し、適切な処置を行うこと。

2) 腎機能障害（頻度不明）

急性腎不全等の腎機能障害があらわれ腎代替療法が必要となるおそれがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類/頻度	10%以上	1～10%未満	1%未満
血液			貧血、赤血球減少
臨床検査	血清アミラーゼ増加	血中クロール増加、血中ナトリウム増加	活性化部分トロンボプラスチン時間延長、プロトロンビン時間延長、血中ナトリウム減少、血中カリウム減少、血中クレアチニン増加
皮膚			そう痒症
呼吸器			呼吸不全
その他			処置後出血、創傷出血

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、減量するなど注意すること。

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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔本剤の母乳中への移行は不明である。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。なお、海外臨床試験において、41例の非心臓外科手術を受けた新生児を含む2歳未満の小児での本剤の平均投与量は $16 \pm 9 \text{ mL/kg}$ であった¹⁾。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与により血中にマクロアミラーゼが形成され、血清アミラーゼ値が高値となることがあるので、膵機能障害を疑わせる臨床症状が認められ、膵機能検査を行う場合には、血清アミラーゼ以外（血清リパーゼ等）の検査も行うこと。

9. 過量投与

循環器系の過負荷の原因となるため、肺水腫等が認められた場合は投与を中止し、必要に応じ利尿剤を投与すること。

10. 適用上の注意

- (1) 投与前：開封後直ちに使用し、残液は決して使用しないこと。
- (2) 投与期間：投与期間は、循環血液量減少、血行動態及び血液希釈の程度に応じて調節すること。

11. その他の注意

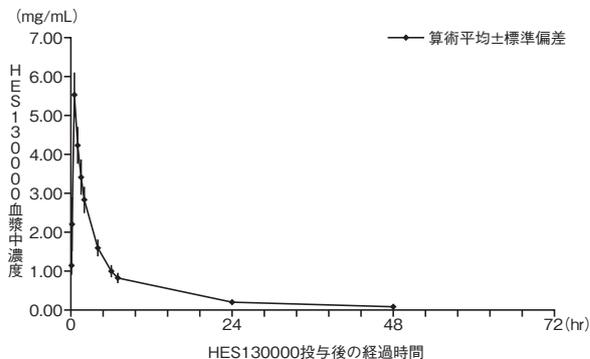
- (1) 海外臨床試験において、重症敗血症患者にHES製剤を使用した場合、酢酸リンゲル液を使用した場合と比較して投与後90日時点での死亡のリスクが増加し腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある²⁾。また、敗血症患者を含むICUの入院患者にHES製剤を使用した場合、生理食塩液を使用した場合と比較して投与後90日までの死亡のリスクは増加しなかったが、腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある³⁾（「警告」の項参照）。
- (2) 海外臨床試験において、成人の人工心肺を使用した心臓手術時の輸液管理にHES製剤を使用した場合、アルブミンを使用した場合と比較して輸血が必要となる術後出血及び出血による再手術のリスクが高かったとの報告がある⁴⁾。

【薬物動態】

ヒドロキシエチルデンプン（HES）の薬物動態は、分子量、また主にモル置換度に依存する。本剤（6% HES 130000）の血漿中における *in vivo* の平均分子量は、投与直後において70,000～80,000ダルトンであり、血漿α-アミラーゼによって代謝されてから、腎より排泄される。

1. 単回投与⁵⁾

日本人健康成人男子12例に、本剤500mLを30分かけて単回静脈内投与した。本剤の血漿中濃度は点滴静注開始30分後にピークとなり、4例は48時間後に、8例は72時間後に投与前値となった。AUC_(0-inf)は $26.72 \text{ hr} \cdot \text{mg/mL}$ 、Cmaxは 5.5 mg/mL 、消失半減期(t_{1/2,z})は10.9hr、総血漿クリアランス(CL)は 1.14 L/hr 、定常状態時の分布容積(V_{ss})は12.9L、消失速度定数(k_z)は 0.066 /hr であった。本剤投与後の血漿中HES濃度の推移を図に示す。



HES130000投与後の血漿中HES濃度の推移
(12例、算術平均値±標準偏差)

投与開始72時間後までの尿中排泄率は59.4%であった。本剤は全腎排泄の95%以上が投与後24時間に行われ、速やかに腎排泄されることが認められた。

2. 腎機能障害患者（外国人のデータ）⁶⁾

軽度から高度の腎機能障害患者を含む19例を対象とし、本剤500mLを30分間で点滴静注した。血液サンプルを投与前から投与開始72時間後まで採取したときの本剤の薬物動態パラメータ幾何平均値を表に示す。

単回投与時の腎機能障害患者及び腎機能正常者での薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	n	AUC (mg·h/mL)	Cmax (mg/mL)	総血漿クリアランス (L/h)	分布容積 (L)	終末期半減期 (h)
高度障害患者 $15 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 30$	6	41.1 ± 1.22	4.68 ± 1.19	0.733 ± 1.22	14.2 ± 1.20	15.9 ± 1.09
中等度障害患者 $30 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 50$	4	35.1 ± 1.15	4.37 ± 1.15	0.853 ± 1.14	15.4 ± 1.13	15.5 ± 1.10
軽度障害患者 $50 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 80$	5	20.0 ± 1.07	3.48 ± 1.13	1.52 ± 1.07	27.1 ± 1.07	15.9 ± 1.06
正常者 $80 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 120$	4	25.5 ± 1.23	5.11 ± 1.28	1.19 ± 1.23	19.9 ± 1.26	17.2 ± 1.07

(数値は幾何平均値±幾何標準偏差)

尿中排泄率は、CL_{Cr}が30mL/min以上の患者では59%であったのに対し、CL_{Cr}が15mL/min以上30mL/min未満の患者では51%であった。

【臨床成績】

1. 二重盲検試験⁷⁾

300mL以上の出血が予想される整形外科手術患者（成人）を対象に、本剤と対照薬（HES 70000）の同等性の検証を目的として、本剤又は対照薬を最大1000mL投与する多施設共同二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目とした手術開始から終了までに投与された膠質液量の最小二乗平均値は、本剤群（30例）で984mL、対照薬群（29例）で815mL、本剤群と対照薬群の膠質液量の差の95%信頼区間は $[-96.3 \text{ mL}; 434.6 \text{ mL}]$ であり、 $[-250 \text{ mL}; 250 \text{ mL}]$ とした同等性の範囲内を超え、本剤の対照薬に対する統計的な同等性は示されなかった。

2. 非盲検試験⁸⁾

1000mL以上（成人）の出血又は15mL/kg以上の出血（小児）が予想される外科大手術患者20例（成人15例及び小児5例）を対象に、多施設共同非盲検試験を実施した。手術中の血行動態の維持あるいは回復を目的として本剤が50mL/kgまでの投与量で投与された。主要評価項目は本剤の血漿増量効果であり、アルブミン製剤の削減量及び血行動態の安定性が評価された。アルブミン製剤の削減量は、手術中に投与された本剤の1000mL（成人）又は10mL/kg（小児）を超えた分の本剤の投与量とした。本剤の投与量の平均値は、成人で1794mL（32.0mL/kg、範囲7.5～50mL/kg）、小児で816mL（49.9mL/kg、範囲49.7～50.0mL/kg）であった。アルブミン製剤の削減量は、成人患者（12例）で平均1034mL、小児患者で平均40mL/kgであった。大部分の成人患者と全ての小児患者で、いずれの測定時点においても血行動態は安定であった。成人及び小児のいずれにおいても本剤の血漿増量効果が認められた。また本剤の50mL/kgまでの投与は有効であり忍容性が認められた。

3. 外国臨床試験成績

米国において、500mL以上の出血が予想される整形外科大手術患者を対象に、本剤と対照薬（HES 450000）の同等性の検証を目的として、多施設共同二重盲検比較試験を実施した⁹⁾。主要評価項目とした手術中に投与された膠質液量の平均値は、本剤群（49例）で1613mL、対照薬群（51例）で1584mL、本剤群と対照薬群の膠質液量の比は1.024（95%信頼区間は[0.84;1.25]）と同等性の範囲 [0.55;1.82] 内であり、本剤の対照薬に対する統計的な同等性が示された。

フランスにおいて、2000mL以上の出血が予想される整形外科大手術患者を対象に、本剤と対照薬（HES 200000）の同等性の検証を目的として、多施設共同二重盲検比較試験を実施した¹⁰⁾。主要評価項目とした手術中に投与された膠質液量の平均値は、本剤群（52例）で1960mL、対照薬群（48例）で1928mL、本剤群と対照薬群の膠質液量の差の95%信頼区間は[-330mL;284mL]と同等性の範囲 [-500mL;500mL] 内であり、本剤の対照薬に対する統計的な同等性が示された。

【薬効薬理】

1. 脱血時の生存率に及ぼす作用¹¹⁾

ラットの全血量を67%又は50%脱血し、本剤同量又は乳酸リンゲル液3倍量を投与したところ、本剤群の生存率は乳酸リンゲル液群よりも高かった。

2. 血圧安定化作用¹²⁾

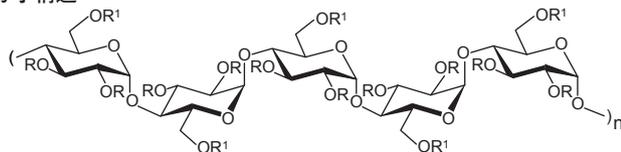
イヌに対し、脱血と同時に同量の本剤を投与する等容量血液希釈を行ったところ、試験中に平均血圧動脈圧の変化は認められず、血圧は安定していた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヒドロキシエチルデンプン130000

化学名：poly (O-2-hydroxyethyl) starch

分子構造：



R = -H, -CH₂CH₂OH

R' = -H, -CH₂CH₂OH or glucose units

重量平均分子量：130,000±20,000ダルトン

置換度(グルコース単位あたりのヒドロキシエチル基の割合)：0.38～0.45

【取扱い上の注意】

(使用前の注意)

- ・薬液が漏出したり、混濁・浮遊物などの異物が認められるもの、あるいは包装内に水滴が認められるものは使用しないこと。

(調製時の注意)

- ・通気針（エアークン）は不要である（軟らかい freeflex® IVバッグなので、大気圧で自然に輸液剤が排出される）。
- ・注射針は無菌的操作により、ゴム栓部にまっすぐ刺すこと。斜めに刺すと注射針が容器頸部を貫通し、液漏れの原因となることがある。
- ・なお、輸液セットのびん針は青いポート（排出口）の「↓」に、薬液添加時（混注時）には針は白いポート（薬液注入口）の「↑」に刺すこと。
- ・薬液添加後はよく転倒混和して速やかに使用し、貯蔵は避けること。
- ・ソフトバッグ製品は、原則として連結管を用いたタンデム方式による投与はできない。
- ・容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

(個包装袋及びバッグの取扱い上の注意)

- ・軟らかいポリオレフィン製のバッグなので、鋭利なもの等で傷をつけないこと（液漏れの原因となる）。
- ・個包装袋を開封したまま保管すると、内容液が蒸散することがあるので、速やかに使用すること。

【包装】

ボルベン輸液6% 500mL 20袋 ソフトバッグ入り

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) Standl T. et al., Eur J Anaesthesiol., **25** (6), 437(2008).
- 2) Perner A. et al., N Engl J Med., **367** (2), 124(2012).
- 3) Myburgh JA. et al., N Engl J Med., **367** (20), 1901(2012).
- 4) Navickis RJ. et al., J Thorac Cardiovasc Surg., **144**, 223(2012).
- 5) Yamakage M. et al., J Anesth., **26** (6), 851(2012).
- 6) Jungheinrich C. et al., Anesth Analg., **95** (3), 544(2002).
- 7) フレゼニウス カービ ジャパン(株)：社内資料（臨床成績）
- 8) Morioka N. et al., OJ Anes., **3** (7), 326(2013).
- 9) Gandhi SD. et al., Anesthesiology, **106** (6), 1120(2007).
- 10) Langeron O. et al., Anesth Analg., **92** (4), 855(2001).
- 11) フレゼニウス カービ ジャパン(株)：社内資料（薬効薬理）
- 12) フレゼニウス カービ ジャパン(株)：社内資料（薬効薬理）

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。

株式会社大塚製薬工場 輸液DIセンター
〒101-0048 東京都千代田区神田司町2-2
TEL：0120-719-814
FAX：03-5296-8400

【新旧対照表】 エスラックス静注 25mg/2.5mL、同静注 50mg/5.0mL

下線部追記、取消線部削除

現行	改訂案
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分又は臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者 2. 重症筋無力症、筋無力症候群の患者〔これらの患者では非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高い。〕 	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分又は臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者 2. 重症筋無力症、筋無力症候群の患者のうち、スガマデクスナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者〔筋弛緩回復剤であるスガマデクスナトリウムを使用できないため、筋弛緩作用が遷延しやすい。〕
<p>【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> (1) ～ (5) 略 (6) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者を除く神経筋疾患の患者（筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパチー、脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等）又はポリオ罹患後の患者〔本剤の作用の増強又は減弱が生じることがある。〕 (7) ～ (12) 略 	<p>【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> (1) ～ (5) 略（変更なし） (6) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者〔これらの患者では非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高い。〕（「重要な基本的注意」の項参照） (7) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者を除く神経筋疾患の患者（筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパチー、脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等）又はポリオ罹患後の患者〔本剤の作用の増強又は減弱が生じることがある。〕 (8) ～ (13) 略（(7) ～ (12) は変更なし）

現行	改訂案
<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 略</p> <p>(2) 本剤による筋弛緩状態から回復させるには、スガマデクスナトリウム又は抗コリンエステラーゼ剤並びにアトロピン硫酸塩水和物（抗コリンエステラーゼ剤の副作用防止のため）を静脈内投与すること。抗コリンエステラーゼ剤を投与する場合、筋弛緩モニタールによる回復又は自発呼吸の発現を確認した後投与すること。</p> <p>なお、それぞれの薬剤の添付文書の用法・用量、使用上の注意を必ず確認すること。</p> <p>(3) ～ (7) 略</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 略（変更なし）</p> <p>(2) <u>重症筋無力症、筋無力症候群の患者では、非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高く、筋弛緩作用が増強・遷延しやすいため、筋弛緩モニタールによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスナトリウムによる筋弛緩状態からの回復を行うこと。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しないこと。</u></p> <p>(3) <u>重症筋無力症、筋無力症候群以外の患者では、本剤による筋弛緩状態から回復させるには、スガマデクスナトリウム又は抗コリンエステラーゼ剤並びにアトロピン硫酸塩水和物（抗コリンエステラーゼ剤の副作用防止のため）を静脈内投与すること。抗コリンエステラーゼ剤を投与する場合、筋弛緩モニタールによる回復又は自発呼吸の発現を確認した後に投与すること。</u></p> <p>なお、それぞれの薬剤の添付文書の用法・用量、使用上の注意を必ず確認すること。</p> <p>(4) ～ (8) 略（ (3) ～ (7) は変更なし）</p>

【新旧対照表】 マスキュラックス静注用 4mg、同静注用 10mg

下線部追記・変更、取消線部削除

現行	改訂案
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分又は臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者 2. 重症筋無力症、筋無力症候群の患者〔これらの患者では非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高い。〕 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分又は臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者 2. 重症筋無力症、筋無力症候群の患者のうち、スガマデクスナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者〔筋弛緩回復剤であるスガマデクスナトリウムを使用できないため、筋弛緩作用が遷延しやすい。〕 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
<p>【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> (1) ～ (6) 略 (7) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者を除く神経筋疾患の患者（筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパシー、脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等）又はポリオ罹患後の患者〔本剤の作用の増強又は減弱が生じることがある。〕 (8) ～ (12) 略 	<p>【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> (1) ～ (6) 略（変更なし） (7) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者〔これらの患者では非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高い。〕（「重要な基本的注意」の項参照） (8) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者を除く神経筋疾患の患者（筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパシー、脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等）又はポリオ罹患後の患者〔本剤の作用の増強又は減弱が生じることがある。〕 (9) ～ (13) 略（(8) ～ (12) は変更なし）

現行	改訂案
<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 略</p> <p>(2) 本剤による筋弛緩状態から回復させるには、スガマデクスナトリウム又は抗コリンエステラーゼ剤並びにアトロピン硫酸塩水和物（抗コリンエステラーゼ剤の副作用防止のため）を静脈内投与すること。抗コリンエステラーゼ剤を投与する場合、筋弛緩モニタールによる回復又は自発呼吸の発現を確認した後投与すること。</p> <p>なお、それぞれの薬剤の添付文書の用法・用量、使用上の注意を必ず確認すること。</p> <p>(3) ～ (7) 略</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 略（変更なし）</p> <p>(2) <u>重症筋無力症、筋無力症候群の患者では、非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高く、筋弛緩作用が増強・遷延しやすいため、筋弛緩モニタールによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスナトリウムによる筋弛緩状態からの回復を行うこと。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しないこと。</u></p> <p>(3) <u>重症筋無力症、筋無力症候群以外の患者では、本剤による筋弛緩状態から回復させるには、スガマデクスナトリウム又は抗コリンエステラーゼ剤並びにアトロピン硫酸塩水和物（抗コリンエステラーゼ剤の副作用防止のため）を静脈内投与すること。抗コリンエステラーゼ剤を投与する場合、筋弛緩モニタールによる回復又は自発呼吸の発現を確認した後に投与すること。</u></p> <p>なお、それぞれの薬剤の添付文書の用法・用量、使用上の注意を必ず確認すること。</p> <p>(4) ～ (8) 略（(3) ～ (7) は変更なし）</p>

※※2016年3月改訂(第8版)

※2014年6月改訂

日本標準商品分類番号
871229

非脱分極性麻酔用筋弛緩剤

毒薬

処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋
により使用すること

エスラックス® 静注25mg/2.5mL
エスラックス® 静注50mg/5.0mL

	25mg/2.5mL	50mg/5.0mL
承認番号	21900AMX01134000	21900AMX01135000
薬価収載	2007年9月	2007年9月
販売開始	2007年10月	2007年10月
国際誕生	1994年3月	1994年3月

貯法：2～8℃に保存
「取扱い上の注意」参照

使用期間：3年

使用期限：包装に表示の使用期限内
に使用すること。

ESLAX® Intravenous 25 mg/2.5 mL, 50 mg/5.0 mL

ロクロニウム臭化物注射液



【警告】

本剤は、その作用及び用法について熟知した医師のみが使用すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又は臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者
2. 重症筋無力症、筋無力症候群の患者のうち、スガマデクスナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者[筋弛緩回復剤であるスガマデクスナトリウムを使用できないため、筋弛緩作用が遷延しやすい。]

【組成・性状】

1. 組成

1 バイアル中に、それぞれ次の成分・分量を含有

販売名	有効成分	添加物
エスラックス®静注 25mg/2.5 mL	ロクロニウム臭化物 25mg	酢酸ナトリウム水和物、 塩化ナトリウム、 pH調整剤
エスラックス®静注 50mg/5.0 mL	ロクロニウム臭化物 50mg	

2. 性状

無色澄明の液

pH：約4

【効能・効果】

麻酔時の筋弛緩、気管挿管時の筋弛緩

【用法・用量】

通常、成人には挿管用量としてロクロニウム臭化物0.6mg/kgを静脈内投与し、術中必要に応じて0.1～0.2mg/kgを追加投与する。持続注入により投与する場合は、7μg/kg/分の投与速度で持続注入を開始する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、挿管用量の上限は0.9mg/kgまでとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 作用持続時間は用量に依存して長くなるため、本剤0.9mg/kgを挿管用量として投与する際は注意すること。
2. 持続注入により投与する場合は、筋弛緩モニタリング装置を用いて適切に注入速度を調節すること。

【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) 呼吸困難及び気道閉塞のある患者[換気不全により、患者の自発呼吸の再開が遅れるおそれがある。]
- (2) 肝疾患、胆道疾患又は腎疾患の患者[本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。]（「薬物動態」の項参照）
- (3) 気管支喘息の患者[喘息発作、気管支痙攣を起こすおそれがある。]
- (4) 電解質異常(低カリウム血症、低カルシウム血症、高マグネシウム血症等)、低蛋白血症、脱水症、アシドーシ

ス、高炭酸ガス血症の患者[本剤の作用が増強されるおそれがある。]

- (5) 低体温麻酔及び低体温灌流法による人工心肺使用の患者[作用が増強し、作用持続時間が延長するおそれがある。]

※※(6) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者[これらの患者では非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高い。]（「重要な基本的注意」の項参照）

※(7) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者を除く神経筋疾患の患者(筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパチー、脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等)又はポリオ罹患後の患者[本剤の作用の増強又は減弱が生じることがある。]

(8) 心拍出量の低下が認められる患者[作用発現時間が遅延し、また作用が遷延することがある。]

(9) 肥満の患者[実体重で投与量を算出した場合、作用持続時間が延長し回復が遅延するおそれがある。]

(10) 熱傷の患者[筋弛緩剤の作用が抑制されることが知られている。]

(11) 高齢者[本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。]（「高齢者への投与」の項参照）

(12) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

(13) 新生児、乳児、幼児又は小児（「小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は呼吸抑制を起こすので十分な自発呼吸が回復するまで必ず調節呼吸を行うこと(ガス麻酔器又は人工呼吸器を使用すること)。

※※(2) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者では、非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高く、筋弛緩作用が増強・遷延しやすいため、筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスナトリウムによる筋弛緩状態からの回復を行うこと。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しないこと。

※※(3) 重症筋無力症、筋無力症候群以外の患者では、本剤による筋弛緩状態から回復させるには、スガマデクスナトリウム又は抗コリンエステラーゼ剤並びにアトロピン硫酸塩水和物(抗コリンエステラーゼ剤の副作用防止のため)を静脈内投与すること。抗コリンエステラーゼ剤を投与する場合、筋弛緩モニターによる回復又は自発呼吸の発現を確認した後に投与すること。なお、それぞれの薬剤の添付文書の用法・用量、使用上の注意を必ず確認すること。

(4) 麻酔導入後、本剤にさきかけて気管挿管の目的でスキサメトニウム塩化物水和物を投与した場合には、スキサメトニウム塩化物水和物の効果の消失(患者の自発呼吸の発現)を確認した後、本剤を投与すること。

- (5) 本剤による筋弛緩の程度を客観的に評価し、本剤を安全かつ適切に使用するために、筋弛緩モニターを必要に応じて行うこと。
- (6) スキサメトニウム塩化物水和物で過去にアナフィラキシー反応が生じた患者では、同様にアナフィラキシー反応が生じる可能性があるため、注意すること。
- (7) 筋弛緩作用の残存による呼吸抑制、誤嚥等の合併症を防止するため、患者の筋弛緩が十分に回復したことを確認した後に抜管すること。
- (8) スガマデクスナトリウム投与後に本剤を再投与する必要が生じた場合、本剤の作用発現時間の遅延が認められるおそれがあるので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

3. 相互作用

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
スキサメトニウム塩化物水和物	スキサメトニウム投与後に本剤を投与すると、本剤の筋弛緩作用が増強されることがある。また本剤投与後、スキサメトニウムを投与すると本剤の作用が増強又は減弱される。	脱分極性の筋弛緩剤との併用により本剤の作用が増強されると考えられるが、減弱の機序については不明である。
他の非脱分極性筋弛緩剤	本剤と他の非脱分極性筋弛緩剤との投与順により、本剤の筋弛緩作用が減弱あるいは、増強することがある。	作用持続時間の異なる非脱分極性筋弛緩剤を逐次使用した場合、最初に使用した筋弛緩剤の作用が影響する。
吸入麻酔剤 イソフルラン セボフルラン エンフルラン ハロタン エーテル等 リチウム塩製剤	本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合には減量するなど注意すること。	筋弛緩作用を有する。
カリウム排泄型利尿剤 フロセミド チアジド系		低カリウム血症により本剤の作用が増強されることがある。
MAO阻害剤 プロタミン製剤 不整脈用剤 β-遮断薬 メトロニダゾール カルシウム拮抗剤 シメチジン プビバカイン		機序不明
抗生物質 アミノグリコシド系 リンコマイシン系 ポリペプチド系 アシルアミノペニシリン系 マグネシウム塩製剤 キニジン キニーネ	本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合には減量するなど注意すること。また、これらの薬剤を術後に投与した場合、本剤の筋弛緩作用が再発現(再クラーレ化)することがある。	これらの薬剤は筋弛緩作用を有するため作用が増強されると考えられている。再クラーレ化については機序不明である。
フェニトイン	術中の静脈内投与により本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合は注意すること。	機序不明

塩化カルシウム製剤 塩化カリウム製剤	本剤の筋弛緩作用が減弱されることがある。	Ca ²⁺ 及びK ⁺ は骨格筋の収縮に関与している。
プロテアーゼ阻害剤 ガベキサート ウリナスタチン		機序不明
副腎皮質ホルモン剤 抗てんかん剤 カルバマゼピン フェニトイン	長期前投与により、本剤の筋弛緩作用が減弱されることがある。	機序不明
リドカイン	本剤の筋弛緩作用が増強される及びリドカインの作用発現が早まることがあるので、併用する場合には減量するなど注意すること。	機序不明

4. 副作用

国内臨床試験における総症例461例中18例(3.9%)に32件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は臨床検査の変動13例(2.8%)、心臓障害に関するもの3例(0.7%)、血管障害2例(0.4%)等であった。

(1) 重大な副作用

- *1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明): ショック、アナフィラキシー(気道内圧上昇、血圧低下、頻脈、全身発赤等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 2) 遷延性呼吸抑制(頻度不明): 遷延性呼吸抑制があらわれることがある。このような場合には、自発呼吸が回復するまで呼吸管理を行うこと。
- 3) 横紋筋融解症(頻度不明): 類薬で筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることが報告されているので、このような場合は直ちに投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) 気管支痙攣(頻度不明): 気管支痙攣を起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	副作用の頻度	
	頻度不明	1%未満
神経系障害		浮動性めまい
心臓障害		徐脈、洞性徐脈、心室性期外収縮
血管障害		低血圧、潮紅
胃腸障害		上腹部痛
皮膚および皮下組織障害	発赤	接触性皮膚炎、発疹
全身障害および投与局所様態	疼痛*	注射部位紅斑
臨床検査		心拍数増加、血圧上昇、血圧低下、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、白血球数減少、白血球数増加、血小板数減少、血小板数増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中アルカリホスファターゼ減少、血中コレステロール増加

*海外データで迅速導入時に注射時の疼痛が報告されている。

5. 高齢者への投与

患者の状態を観察しながら、挿管用量を0.6mg/kgとして慎重に投与すること。また、術中必要に応じて追加投与する場合は、挿管用量での作用持続時間を考慮の上、用量を決定すること[本剤0.6mg/kgを投与したとき、高齢者では非高齢者と比較してクリアランスが約16%(高齢者:3.45mL/min/kg、非高齢者:4.11mL/min/kg)低下し、高齢者の作用持続時間は非高齢者と比較して約1.5倍(高齢者:42.4分、非高齢者:27.5分)延長した¹⁾。]

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[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳婦等への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

新生児に対する安全性は確立していない[使用経験が少ない。]。
乳児、幼児、小児では慎重に投与すること[作用発現時間が早く、また小児では作用持続時間が短い。]

8. 過量投与

筋弛緩作用が遷延することがあるので、このような場合には自発呼吸が回復するまで呼吸管理を行うこと。また、筋弛緩モニターを必要に応じて行うこと。

9. 適用上の注意

アムホテリシン、エリスロマイシンラクトビオン酸塩、クロキサシリン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、メチルプレドニゾロンコハク酸エステル、セファゾリン、チアマラルナトリウム、チオペンタールナトリウム、デキサメタゾン、ドパミン塩酸塩、バンコマイシン、フロセミドと混合すると沈殿を生じるので、別々の投与経路で使用するか、又は同一点滴回路を使用する場合は回路内を生理食塩水等の中性溶液を用いて洗浄するなど混合しないようにすること。

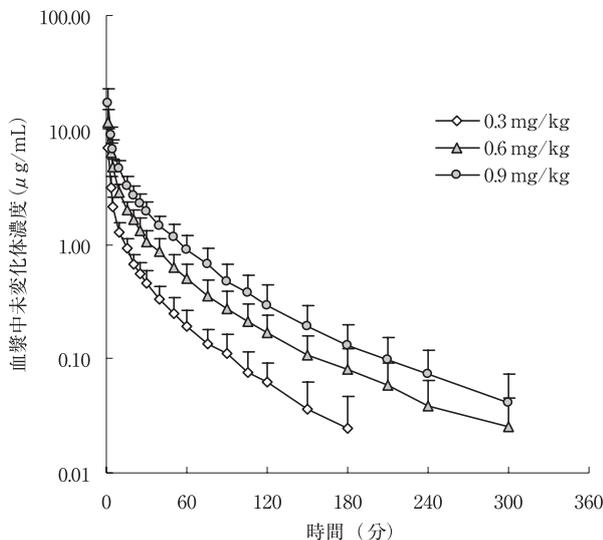
※ 10. その他の注意

本剤を承認外の適応である呼吸管理を目的として長期にわたり連続投与した際に、筋弛緩作用の遷延又は四肢麻痺等を生じたとの報告がある。また、他の非脱分極性筋弛緩剤で、同様の投与を重症の新生児又は乳児に行った際に、難聴を生じたとの報告がある。

【薬物動態】

血漿中濃度

国内臨床試験において、バランス麻酔下の患者(59例)に本剤0.3、0.6、0.9mg/kgを単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータを下に示す²⁾。



単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移

投与量 (mg/kg)	症例数	半減期 (min)	MRT (min)	CL (mL/min/kg)	Vss (mL/kg)	AUC (mg·min/mL)
0.3	20	48±17	33±13	4.5±0.9	146±55	0.07±0.01
0.6	19	75±28	46±13	4.1±1.0	181±48	0.15±0.03
0.9	20	76±19	47±14	3.8±0.8	172±39	0.25±0.05

平均値±標準偏差

本剤0.6mg/kgを投与したとき、高齢者では非高齢者と比較してクリアランスが約16%(高齢者:3.45mL/min/kg、非高齢者:4.11mL/min/kg)低下した¹⁾。また腎不全患者及び肝機能障害患者では正常肝・腎機能患者と比較してクリアランスが約20%(腎不全患者:2.18mL/min/kg、肝機能障害患者:2.16mL/min/kg、正常肝・腎機能患者:2.72mL/min/kg)減少し、肝機能障害患者では消失半減期が約1.75倍(正常肝・腎機能患者:145分、肝機能障害患者:255分)延長した³⁾。

代謝・排泄(外国人データ)

スフェンタニル麻酔下の患者11例に本剤0.6mg/kgを単回静脈内投与し、維持用量として0.3mg/kg*を静脈内投与した後、持続点滴注入を15μg/kg/分で開始した**。静脈内持続注入の開始から投与終了後12時間までの未変化体の尿中排泄率は38%であった。血漿中に少量の代謝物17-脱アセチル体が検出されたが、尿中には代謝物は検出されなかった⁴⁾。

* 本剤の承認された維持用量は0.1~0.2mg/kgである。

** 本剤の承認された初期注入速度は7μg/kg/分である。

【臨床成績】

筋弛緩作用(気管挿管時)

国内で実施されたオープン試験(3試験)において、プロポフォル麻酔下の各科領域手術患者(ASA分類Class 1~3)、本剤の挿管用量0.6mg/kg、0.9mg/kg又はベクロニウム臭化物0.1mg/kgを投与した際の筋弛緩作用を下表に示す^{5~7)}。本剤の作用発現時間はベクロニウム臭化物と比較して有意に早かった⁵⁾。

挿管用量	本剤 0.6 mg/kg	本剤 0.9 mg/kg	ベクロニウム臭化物 0.1 mg/kg
90%遮断時間(秒)	70.7±22.1 (n=71)	65.6±17.5 (n=64)	108.2±32.4 (n=30)
作用発現時間(秒)	84.8±28.5 (n=71)	77.8±31.0 (n=64)	125.7±38.0 (n=30)
最大遮断率(%)	99.7±1.1 (n=71)	99.7±1.1 (n=64)	99.8±0.9 (n=30)
挿管完了時間(秒)	166.7±94.4 (n=71)	151.6±76.4 (n=63)	231.1±103.1 (n=30)
作用持続時間(分)	54.2±33.3 (n=42)	82.1±29.6 (n=36)	59.9±28.3 (n=30)
挿管スコア	優秀 良好 不良 不可	優秀 良好 不良 不可	優秀 良好 不良 不可
症例数	32 34 5 0	37 26 1 0	15 13 2 0
%	45.1 47.9 7.0 0	57.8 40.6 1.6 0	50.0 43.3 6.7 0

3試験の併合データ。数字は平均値±標準偏差 作用持続時間はセボフルラン麻酔下での2試験の併合データ。

90%遮断時間:本剤投与完了から単収縮高の90%遮断までの時間

作用発現時間:本剤投与完了から最大遮断が得られるまでの時間

最大遮断率:最大遮断時の遮断率

セボフルラン麻酔下における本剤の挿管用量0.6mg/kg、0.9mg/kg又はベクロニウム臭化物0.1mg/kg投与後の作用持続時間(本剤投与後、単収縮高が25%に回復するまでの時間)を下表に示す⁵⁾。

麻酔薬	セボフルラン		
	本剤 0.6 mg/kg	本剤 0.9 mg/kg	ベクロニウム臭化物 0.1 mg/kg
挿管用量	0.6 mg/kg	0.9 mg/kg	ベクロニウム臭化物 0.1 mg/kg
作用持続時間(分)	53.4±36.9 (n=30)	73.4±20.5 (n=27)	59.9±28.3 (n=30)
ベクロニウム群との差と95%信頼区間	-6.5 -21.7~8.7	13.5 -2.1~29.2	

平均値±標準偏差

プロポフォル又はセボフルラン麻酔下における本剤の挿管用量0.6mg/kg、0.9mg/kg投与後の作用持続時間を下表に示す⁶⁾。プロポフォル(n=9)又はセボフルラン麻酔下(n=12)における本

剤の挿管用量0.6mg/kgでの作用持続時間はそれぞれ41.2分及び56.4分であった⁶⁾。

挿管用量	本剤 0.6 mg/kg		本剤 0.9 mg/kg	
	プロポフォール	セボフルラン	プロポフォール	セボフルラン
作用持続時間(分)	41.2±8.7 (n=9)	56.4±23.6 (n=12)	63.4±25.2 (n=9)	108.1±38.3 (n=9)
麻酔薬群間の差と95%信頼区間	-15 -33~2		-45 -77~-12	

平均値±標準偏差

筋弛緩作用(筋弛緩維持)

挿管用量として本剤0.6mg/kgを投与した後、セボフルラン麻酔下の手術患者に本剤0.1mg/kg(n=10)、0.15mg/kg(n=10)、0.2mg/kg(n=9)を筋弛緩維持のために静脈内投与した時、維持用量1回目投与時の作用持続時間の平均値はそれぞれ23.0分、31.0分、43.7分であった⁵⁾。

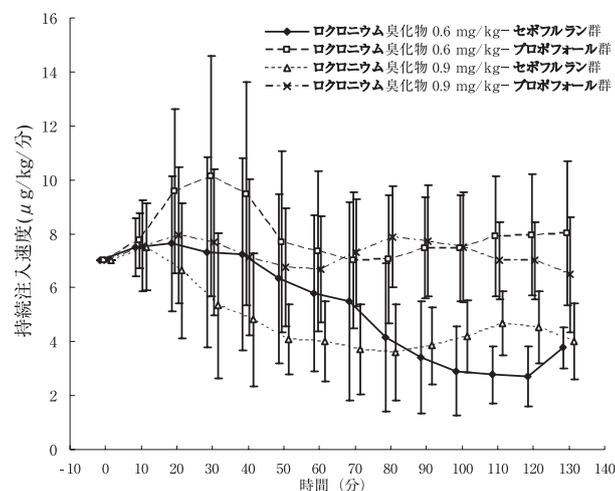
プロポフォール麻酔下又はセボフルラン麻酔下の手術患者に挿管用量として本剤0.6mg/kg又は0.9mg/kgを投与し、その後、維持用量0.15mg/kgを投与した時のそれぞれの作用持続時間を下表に示す。セボフルラン麻酔は本剤の作用持続時間を延長させた⁶⁾。

麻酔薬	プロポフォール		セボフルラン	
	0.6mg/kg	0.9mg/kg	0.6mg/kg	0.9mg/kg
本剤の挿管用量	0.6mg/kg	0.9mg/kg	0.6mg/kg	0.9mg/kg
作用持続時間(分)	21.8±9.5 (n=8)	27.3±15.4 (n=8)	34.8±13.5 (n=11)	42.3±11.5 (n=8)
セボフルラン群との差と95%信頼区間*	-14 -22.7~-5.2			

平均値±標準偏差

*:挿管用量群の結果を併合し、解析したもの

セボフルラン又はプロポフォール麻酔下の手術患者において、挿管用量として本剤0.6mg/kg又は0.9mg/kgを投与した後、7µg/kg/分の速度で持続注入を開始し、単収縮高がコントロール値の3~10%に維持されるよう注入速度を調節したときの持続注入速度の変化を下图に示す。挿管用量として本剤0.6mg/kg投与時の注入開始後90分の平均注入速度はそれぞれ3.4µg/kg/分(n=7)と7.5µg/kg/分(n=9)であった⁷⁾。



持続注入で筋弛緩を維持したときの注入速度(平均値±標準偏差)

回復時間:TOF比0.9までの回復時間

セボフルラン麻酔下の手術患者において、本剤0.9mg/kgを静脈内投与した後、筋弛緩モニターにおける四連(TOF)刺激による2回目の収縮反応(T₂)の再出現時からTOF比(T₄/T₁の比)0.9に回復するまでの自然回復時間は82.1±27.6分(n=6、平均±標準偏差)であった⁸⁾。

【薬効薬理】

ロクロニウム臭化物は神経筋接合部のニコチン性アセチルコリン受容体のアンタゴニストとして作用することにより、筋弛緩作用を示すことが認められている。

1. 摘出ニワトリヒナの神経筋標本において、ロクロニウム臭化物は多重神経支配を受けている筋線維の収縮を引き起こさず、間接刺激による筋収縮を抑制した⁹⁾。

2. 麻酔下のネコ及びブタを用いた試験において、ロクロニウム臭化物は筋束の不随収縮を引き起こさず、筋収縮の抑制時にはテタヌス減衰またはTOF(四連)刺激による減衰を示した。またネオスチグミンはロクロニウム臭化物による筋収縮の抑制を拮抗した⁹⁾。

3. 麻酔下のネコ及びブタを用いた試験においてロクロニウム臭化物の筋弛緩作用のED₅₀値はベクロニウム臭化物の約5倍であった。ネコにおいて、ED₉₀の投与量のロクロニウム臭化物投与による作用発現時間は同効力のベクロニウム臭化物の2倍早かった。ネコ及びブタにおいてED₉₀の投与量のロクロニウム臭化物とベクロニウム臭化物の作用持続時間はほぼ同等であった⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

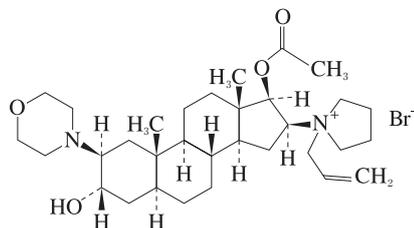
一般名:ロクロニウム臭化物(Rocuronium Bromide)

化学名:(+)-(17β-acetoxy-3α-hydroxy-2β-morpholino-5α-androstan-16β-yl)-1-allyl-1-pyrrolidinium bromide

分子式:C₃₂H₅₃BrN₂O₄

分子量:609.68

構造式:



性状:白色~帯黄白色の粉末である。水、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けやすい。

【取扱い上の注意】

バイアルを開封後は速やかに使用すること。

【包装】

エスラックス®静注25mg/2.5mL:10バイアル

エスラックス®静注50mg/5.0mL:10バイアル

【主要文献】

- 1) 高齢者(社内資料)
- 2) 鈴木 孝浩ほか:麻酔 2006, 55, 419
- 3) 腎不全患者及び肝機能障害患者(社内資料)
- 4) 代謝・排泄(社内資料)
- 5) 新宮 興ほか:麻酔 2006, 55, 1140
- 6) 小竹 良文ほか:麻酔 2006, 55, 873
- 7) 高木 俊一ほか:麻酔 2006, 55, 963
- 8) 日本人を対象としたT₂再出現時投与におけるブリッジング試験(社内資料)
- 9) Muir AW, et al.:Br J Anaesth 1989, 63, 400

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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下さい。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方:フリーダイヤル 0120-024-961

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

※※2016年3月改訂(第16版)
※2010年10月改訂

日本標準商品分類番号
871229

非脱分極性麻酔用筋弛緩剤

毒薬

処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

マスキュラックス[®] 静注用4mg
マスキュラックス[®] 静注用10mg

	静注用 4 mg	静注用10mg
承認番号	21500AMY00123000	20400AMY00204000
薬価収載	2004年7月	1992年12月
販売開始	1988年8月	1993年2月
再審査結果	1995年6月	1995年6月

貯法：室温保存

※使用期間：4 mg静注用：3年
10mg静注用：2年

使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること。

MUSCULAX[®] Intravenous 4mg, 10mg

ベクロニウム臭化物注射剤



【警告】

本剤は、その作用及び使用法について熟知した医師によってのみ使用すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

※※

1. 本剤の成分又は臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者
2. 重症筋無力症、筋無力症候群の患者のうち、スガマデクスナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者[筋弛緩回復剤であるスガマデクスナトリウムを使用できないため、筋弛緩作用が遷延しやすい。]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

1管または1バイアル中に、それぞれ次の成分・分量を含有

販売名	マスキュラックス [®] 静注用4mg	マスキュラックス [®] 静注用10mg
規格単位	1管	1バイアル
有効成分	ベクロニウム臭化物 4.0mg	ベクロニウム臭化物 10.0mg
添加物	D-マンニトール 24.5mg	D-マンニトール 170.0mg
	クエン酸水和物	クエン酸水和物
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	リン酸水素二ナトリウム二水和物
	pH調整剤	pH調整剤

なお、マスキュラックス[®]静注用4mg(4mg/管)には、溶解液として日局注射用水1管(1mL)を添付してある。

2. 性状

白色～灰白色の粉末又は塊(凍結乾燥注射剤)

マスキュラックス[®]静注用4mg 1管を添付溶解液1管(1mL)で溶解した場合、又はマスキュラックス[®]静注用10mg 1バイアルを日局注射用水5mLに溶解した場合のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH：3.8～4.2

浸透圧比：約1(生理食塩液対比)

【効能・効果】

麻酔時の筋弛緩、気管内挿管時の筋弛緩

【用法・用量】

通常、成人には初回量ベクロニウム臭化物として0.08～0.1mg/kgを静脈内投与し、術中必要に応じて0.02～0.04mg/kgを追加投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

注射液の調製法

1. マスキュラックス[®]静注用4mg(4mg/管)

静脈内投与に際しては、1管を添付溶解液(日局注射用水

1mL/管)に用時溶解して用いる。(溶解後のベクロニウム臭化物含有量：4mg/mL)

2. マスキュラックス[®]静注用10mg(10mg/バイアル)

静脈内投与に際しては、1バイアルを日局注射用水5mLに用時溶解して用いる。(溶解後のベクロニウム臭化物含有量：2mg/mL)

【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) 呼吸困難及び気道閉塞のある患者[換気不全により、患者の自発呼吸の再開が遅れるおそれがある。]
- (2) 肝疾患、胆道疾患又は腎疾患の患者[本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。]
- (3) 気管支喘息の患者[喘息発作、気管支痙攣を起こすおそれがある。]
- (4) 電解質異常(低カリウム血症、低カルシウム血症、高マグネシウム血症等)、低蛋白血症、脱水症、アシドーシス、高炭酸ガス血症の患者[本剤の作用が増強されるおそれがある。]
- (5) 高血圧症の患者[血圧上昇を起こすおそれがある。]
- (6) 低体温麻酔及び低体温灌流法による人工心肺使用の患者[作用の遷延を起こすおそれがある。]

※※(7) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者[これらの患者では非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高い。]
(「重要な基本的注意」の項参照)

※※(8) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者を除く神経筋疾患の患者(筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパチー、脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等)又はポリオ罹患後の患者[本剤の作用の増強又は減弱が生じることがある。]

- (9) 心拍出量の低下が認められる患者[作用発現時間が遅延し、また作用が遷延することがある。]
- (10) 肥満の患者[実体重で投与量を算出した場合、作用持続時間が延長し回復が遅延することがある。]
- (11) 熱傷の患者[筋弛緩剤の作用が抑制されることが知られている。]
- (12) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (13) 新生児及び乳児(「小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は呼吸抑制を起こすので自発呼吸が回復するまで必ず調節呼吸を行うこと(ガス麻酔器又は人工呼吸器を使用すること)。

※※(2) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者では、非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高く、筋弛緩作用が増強・遷延しやすいため、筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、

必要に応じてスガマデクスナトリウムによる筋弛緩状態からの回復を行うこと。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しないこと。

- ※※(3)重症筋無力症、筋無力症候群以外の患者では、本剤による筋弛緩状態から回復させるには、スガマデクスナトリウム又は抗コリンエステラーゼ剤並びにアトロピン硫酸塩水和物(抗コリンエステラーゼ剤の副作用防止のため)を静脈内投与すること。抗コリンエステラーゼ剤を投与する場合、筋弛緩モニターによる回復又は自発呼吸の発現を確認した後に投与すること。
- なお、それぞれの薬剤の添付文書の用法・用量、使用上の注意を必ず確認すること。
- (4)麻酔導入後、本剤にさきがけて気管内挿管の目的でスキサメトニウム塩化物水和物を投与した場合には、スキサメトニウム塩化物水和物の効果の消失(患者の自発呼吸の発現)を確認した後、本剤を投与すること。
- (5)本剤による筋弛緩の程度を客観的に評価し、本剤を安全かつ適切に使用するために、筋弛緩モニターを必要に応じて行うこと。
- (6)スキサメトニウム塩化物水和物で過去にアナフィラキシー反応が生じた患者では、同様にアナフィラキシー反応が生じる可能性があるため、注意すること。
- (7)筋弛緩作用の残存による呼吸抑制、誤嚥等の合併症を防止するため、患者の筋弛緩が十分に回復したことを確認した後には抜管すること。
- (8)スガマデクスナトリウム投与後に本剤を再投与する必要が生じた場合、本剤の作用発現時間の遅延が認められるおそれがあるので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

3. 相互作用

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
スキサメトニウム塩化物水和物	スキサメトニウム投与後に本剤を投与すると、本剤の筋弛緩作用が増強されることがある。また本剤投与後、スキサメトニウムを投与すると本剤の作用が増強又は減弱される。	脱分極性の筋弛緩剤との併用により本剤の作用が増強されると考えられるが、減弱の機序については不明である。
他の非脱分極性筋弛緩剤	本剤と他の非脱分極性筋弛緩剤との投与順により、本剤の筋弛緩作用が減弱あるいは、増強することがある。	作用持続時間の異なる非脱分極性筋弛緩剤を逐次使用した場合、最初に使用した筋弛緩剤の作用が影響する。
吸入麻酔剤 イソフルラン セボフルラン エンフルラン ハロタン エーテル等 リチウム塩製剤	本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合には減量するなど注意すること。	筋弛緩作用を有する。
カリウム排泄型利尿剤 フロセミド チアジド系		低カリウム血症により本剤の作用が増強されることがある。
MAO阻害剤 プロタミン製剤 不整脈用剤 β-遮断剤等 メトロニダゾール カルシウム拮抗剤 シメチジン ブピバカイン		機序不明

抗生物質 アミノグリコシド系 リンコマイシン系 ポリペプチド系 アシルアミノペニシリン系 マグネシウム塩製剤 キノジン キノネ	本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合には減量するなど注意すること。また、これらの薬剤を術後に投与した場合、本剤の筋弛緩作用が再発現(再クラーレ化)することがある。	これらの薬剤は筋弛緩作用を有するため作用が増強されている。再クラーレ化については機序不明である。
フェニトイン	術中の静脈内投与により本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合には注意すること。	機序不明
塩化カルシウム製剤 塩化カリウム製剤	本剤の筋弛緩作用が減弱されることがある。	Ca ²⁺ 及びK ⁺ は骨格筋の収縮に参与している。
プロテアーゼ阻害剤 ガベキサート ウリナスタチン		機序不明
副腎皮質ホルモン剤 抗てんかん剤 カルバマゼピン フェニトイン	長期前投与により、本剤の筋弛緩作用が減弱されることがある。	機序不明
リドカイン	本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合には減量するなど注意すること。また、リドカインの作用発現が早まることがある。	機序不明

4. 副作用(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。) 総症例7,865例中、副作用が報告されたのは34例(0.43%)で、その主なものは発赤8例(0.10%)、徐脈7例(0.09%)、頻脈4例(0.05%)等であった。 [再審査終了時]

(1) 重大な副作用

- 1) ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー様症状(頻度不明): ショック、アナフィラキシー様症状(気道内圧上昇、血圧低下、頻脈、全身発赤等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 2) 遷延性呼吸抑制(頻度不明): 遷延性呼吸抑制があらわれることがある。このような場合には、自発呼吸が回復するまで呼吸管理を行うこと。
- 3) 横紋筋融解症(頻度不明): 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) 気管支痙攣(頻度不明): 気管支痙攣を起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	副作用の頻度	
	0.1～1%未満	0.1%未満
循環器	徐脈	頻脈、低血圧
呼吸器		吃逆
過敏症	発赤	発疹

5. 高齢者への投与

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

- 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
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〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕。
- 小児等への投与
新生児及び乳児では慎重に投与すること〔本剤に対し成人よりもやや高い感受性を示すことがある。〕。
- 過量投与
筋弛緩作用が遷延することがあるので、このような場合には自発呼吸が回復するまで呼吸管理を行うこと。また、筋弛緩モニターを必要に応じて行うこと。
- 適用上の注意
 - 調製方法：溶解後は速やかに使用すること。なお、保存を必要とする場合でも24時間以内に使用すること。
 - アンプルカット時：本品はワンポイントカットアンプル製剤である。アンプルカット時には異物混入を避けるため、カット部分をエタノール綿等で清拭してから、アンプル枝部のワンポイントマークの反対方向へ折ること。その際、カット部分で手指を傷つけないよう十分に注意すること（マスキュラックス静注用4mgの場合）。
 - 配合変化：静注用全身麻酔薬であるチオペンタールナトリウム、チアミラルナトリウム等の塩基性薬剤と混合すると塩基性薬剤の沈殿を生じるので、別々の投与経路で使用するか、または同一点滴回路を使用する場合は回路内を生理食塩水等の中性溶液を用いて洗浄するなど、混合しないようにすること。
- その他の注意
承認外の適応である呼吸管理を目的として本剤を長期にわたり連続投与した際に、筋弛緩作用の遷延、四肢麻痺又はミオパシー等を生じたとの報告がある。また、同様の投与を重症の新生児又は乳児に行った際に、本剤との因果関係は明らかではないが、難聴を生じたとの報告がある。

【薬物動態】

- 血中濃度¹⁾
手術患者4例にベクロニウム臭化物0.08mg/kg、3例にパンクロニウム臭化物0.08mg/kgを各々静脈内に一回投与し両剤を比較したところ、分布半減期($t_{1/2\alpha}$)は各々1.2分、2.4分と差はみられなかったが、排泄半減期($t_{1/2\beta}$)は各々11分、76分とベクロニウム臭化物が有意に短く、パンクロニウム臭化物に比して短時間で代謝又は排泄されて血中から消失することが示された。
- 代謝、排泄
手術患者5例にベクロニウム臭化物0.15mg/kgを静脈内投与した場合、投与後24時間までの尿中排泄率は投与量の約30%であり、その約10%は3 α -脱アセチル体であった。また、手術患者6例に同量を静脈内投与した場合、投与後24時間までに胆汁系を介して主に未変化体(排泄量の約5%が3 α -脱アセチル体)として排泄され、投与量の約40~50%が胆汁中へ排泄された。(参考：外国人)

（参考：動物）

ラットの全身オートラジオグラフィの実験から、静脈内投与後、主として肝臓、腎臓、気管等に分布し、中枢神経系、脂肪組織にはほとんど移行しないことが認められている²⁾。

【臨床成績】

本剤の臨床試験は、麻酔時の筋弛緩並びに気管内挿管時の筋弛緩を目的として、国内21施設で各科領域手術患者1,192例を対象に実施された。その結果、各種麻酔条件下での種々の手術患者において、いずれも満足すべき筋弛緩効果と高い安全性が認められた。臨床試験の概略は以下のとおりである^{1, 3~7)}。

- 初回投与量
本剤の初回投与量は0.08~0.1mg/kgが大部分であった。
- 効果発現時間及び持続時間
麻酔法、投与量等により異なるが、初回量0.08mg/kgでの発現時間は2~3分、持続時間(単収縮が対照の25%まで回復する時間)は約30分前後であった。

- 追加投与量及び持続時間
0.02~0.04mg/kgが大部分であり、その持続時間は約20分前後であった。
- 回復時間：TOF比0.9までの回復時間
セボフルラン麻酔下の手術患者において、本剤0.1mg/kgを静脈内投与した後、筋弛緩モニターにおける四連(TOF)刺激による2回目の収縮反応(T_2)の再出現時からTOF比(T_4/T_1 の比)0.9に回復するまでの自然回復時間は 83.2 ± 20.6 分($n=7$ 、平均 \pm 標準偏差)であった⁸⁾。
- 蓄積性
本剤の反復投与による蓄積作用はほとんど認められなかった。

【薬効薬理】

神経筋遮断作用

ベクロニウム臭化物は神経筋接合部の終板に作用し、アセチルコリンによる神経から筋への興奮伝導を遮断することにより、非脱分極性神経筋遮断作用を示すことが認められている。

- 摘出ヒナニ腹頭神経筋による実験で、ベクロニウム臭化物は多重神経支配下の筋線維を同時に収縮させることなく、間接的刺激によるtwitch responseあるいはアセチルコリンによる反応を抑制した⁹⁾。
- 麻酔下のイスによる実験において用量反応曲線よりED₉₀を求めた結果、ベクロニウム臭化物の神経筋遮断作用はパンクロニウム臭化物の約1.6倍、*d*-ツボクラリンの約9.3倍であり、また、ED₉₀の3倍量を投与した場合、両剤よりもその作用持続時間は有意に短いことが認められた¹⁰⁾。
- 麻酔下のラット、ネコ及びサルによる実験で、ベクロニウム臭化物の作用発現時間は投与量等の条件の相違により成績に差はあるが、パンクロニウム臭化物と比べ同等ないしやや速く、2~8分であった¹¹⁾。
- 麻酔下のサルにベクロニウム臭化物(7, 8.5, 10 μ g/kgの各濃度)を6回連続静脈内投与したが、2回目以降の作用持続時間はほぼ一定で蓄積性は認められなかった¹¹⁾。
- 麻酔下のラットによる実験でネオスチグミンはベクロニウム臭化物の筋弛緩作用に拮抗し、その程度はパンクロニウム臭化物に対する拮抗と同程度であった¹²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

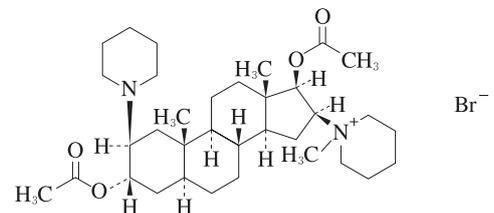
一般名：ベクロニウム臭化物 (Vecuronium bromide)

化学名：(+)-1-(3 α ,17 β -Diacetoxy-2 β -piperidino-5 α -androstane-16 β -yl)-1-methylpiperidinium bromide

分子式：C₃₄H₅₇BrN₂O₄

分子量：637.73

構造式：



性状：白色~わずかに赤みを帯びた白色の結晶性の粉末である。エタノール(99.5)、ジクロロメタンに極めて溶けやすく、酢酸(100)に溶けやすく、水、アセトンに溶けにくく、酢酸エチル、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

融点：約239℃(分解)

【包装】

マスキュラックス®静注用4mg 10管(溶解液10管添付)
マスキュラックス®静注用10mg 10バイアル

【主要文献】

- 矢島 直ほか：麻酔 1985, 34, 1245
- 江角 凱夫ほか：基礎と臨床 1986, 20, 2387
- 菅井 直介ほか：麻酔 1985, 34, 59

- 4) 鈴木 太ほか：麻酔 1986, 35, 100
- 5) 菅井 直介ほか：麻酔 1986, 35, 563
- 6) 高橋 幸雄ほか：麻酔 1991, 40, 632
- 7) 勝又 徳一ほか：麻酔 1991, 40, 801
- 8) 日本人を対象とした T₂再出現時投与におけるブリッジング試験(社内資料)
- 9) Durant NN, et al.: J Pharm Pharmacol 1979, 31, 831
- 10) Booiij LHDJ, et al.: Anesth Analg 1980, 59, 26
- 11) Durant NN, et al.: Br J Anaesth 1980, 52, 723
- 12) Booiij LHDJ, et al.: Anesth Analg 1980, 59, 31

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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下さい。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

※ 製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

現行	改訂案
<p>【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。</p> <p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 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）</p> <p>【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）】 妊婦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）</p>	<p>【警告】 1. 本剤はヒトにおいて催奇形性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際は、<u>投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。</u>また、<u>本剤投与前から投与中止後6週間は、信頼できる確実な避妊法の実施を徹底させるとともに、問診、妊娠検査を行うなどにより、妊娠していないことを定期的に確認すること。</u>（「<u>重要な基本的注意</u>」の項参照） 2. <u>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。</u></p> <p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 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）</p>

現行	改訂案
<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>1) 本剤は、催奇形性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、投与中止後6週間(は避妊すること。</p> <p>2) 略</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(4) <u>本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある婦人への使用に際しては、患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。</u>(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>1) <u>本剤は催奇形性が報告されていること。</u></p> <p>2) <u>本剤の投与開始前に妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。</u></p> <p>3) <u>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。</u></p> <p>4) <u>本剤投与中は、追加の妊娠検査を行うなど、妊娠していないことを定期的に確認すること。妊娠が疑われる場合には、直ちに担当医に連絡すること。</u></p> <p>(5) <u>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。</u></p> <p>(4)の2)～3) を繰り上げ</p>

現行	改訂案
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。〕</p> <p>(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〕</p> <p>(3) 略</p> <p>【主要文献】 1)～44) 略</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。〔妊娠中に本剤を服用した患者において、耳閉鎖、外耳道閉鎖、小耳症等)、眼(眼欠損症、小眼球症等)、顔面(両眼隔離症、小顎症等)、手指(合指、多指、短指等)、心臓(心房中隔欠損症、心室中隔欠損症等)、食道(食道閉鎖等)、神経系(二分脊椎等)等の催奇形性が報告されている。本剤を服用した妊婦における流産は45～49%との報告がある⁴⁵⁾。⁴⁶⁾ 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。〕</p> <p>(2) 現行の(3)</p> <p>【主要文献】 1)～44) 略 45) <u>Hoeltzenbein M, et al. : Am J Med Genet PartA 158A:588 (2012)</u> 46) <u>Coscia LA, et al. :Clin Transpl:103 (2009)</u></p>



規制区分：劇薬 処方箋医薬品 ^{注1)}
貯法：カプセル—室温保存、 吸湿注意 懸濁用散—室温保存
使用期限：包装に表示の使用期 限内に使用すること

免疫抑制剤

セルセプト[®]カプセル250
セルセプト[®]懸濁用散31.8%
CELLCEPT[®]

ミコフェノール酸 モフェチル製剤

	カプセル	懸濁用散
承認番号	21100AMY00240	22700AMX00733
薬価収載	1999年11月	2015年12月
販売開始	1999年11月	2015年12月
** 効能追加	2016年 5月	2016年 5月
再審査結果	2015年 9月	

**



Roche ロシュグループ

** 【警告】

- 1.本剤はヒトにおいて催奇形性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際は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、本剤投与前から投与中止後6週間は、信頼できる確実な避妊法の実施を徹底させるとともに、問診、妊娠検査を行うなどにより、妊娠していないことを定期的に確認すること。
(「重要な基本的注意」の項参照)
- 2.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。
- 3.ループス腎炎における本剤の投与は、ループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。

【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)

【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				
淡青色	淡赤褐色	硬カプセル (1号)		約19.6mm	約379mg

販売名		セルセプト 懸濁用散31.8%			
成分 (1ボトル、 110g中)	有効成分・含有量	ミコフェノール酸 モフェチル 34.98g			
	添加物	軽質無水ケイ酸、キサンタンガム、大豆レシチン、D-ソルビトール、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、無水クエン酸、クエン酸ナトリウム水和物、バラオキシ安息香酸メチル、マルトデキストリン、精製白糖、アラビアゴム、香料、第三リン酸カルシウム			
性状		本品は白色の粉末である。 本品に精製水を加えて懸濁するとき、白色の懸濁液である。			
1ボトル(110g)に精製水94mLを加えて調製した懸濁液は次のとおり					
懸濁液の濃度		ミコフェノール酸 モフェチル 200mg/mL			
懸濁液の液量		175mL			

** 【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、膵移植
- 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・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、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。
- 3.ループス腎炎の場合
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/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。

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

* *

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 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。
 2. ループス腎炎に対しては、本剤の投与開始時には原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。
 3. 懸濁用散の使用については、本剤の曝露を最小限とするため、慎重に本剤の懸濁液調製を行うとともに、カプセルでの投与が困難な患者のみに使用すること。(「適用上の注意」の項参照)
- <参考> 懸濁液の投与量(mL)>

ミコフェノール酸 モフェチルの 1回投与量	懸濁液200mg/mLの 液量
200mg	1 mL
500mg	2.5mL
1,000mg	5 mL
2,000mg	10mL

【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)

カプセル・懸濁用散

- (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。]

懸濁用散

- (4) フェニルケトン尿症の患者[症状を増悪させるおそれがある。調製後の懸濁液は1mL中1mgのアスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)を含有する。]
- (5) 遺伝性フルクトース不耐症の患者[症状を増悪させるおそれがある。調製後の懸濁液は1mL中399mgのD-ソルビトールを含有する。]

*** 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) 本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある婦人への使用に際しては、患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。(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
 - 1) 本剤は催奇形性が報告されていること。
 - 2) 本剤の投与開始前に妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。
 - 3) 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。
 - 4) 本剤投与中は、追加の妊娠検査を行うなど、妊娠していないことを定期的に確認すること。妊娠が疑われる場合には、直ちに担当医に連絡すること。
- (5) 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) 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。
 - 2) 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。

- (6) 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。
- (7) 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。
- (8) 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、本剤のトラフ値が約50%低下したとの報告がある。併用薬により腸内細菌叢が変化することにより、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。
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：承認時までの臨床試験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：2010年10月)

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⁾：2011年9月)

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)

製造販売後の調査における副作用発現状況は以下のとおりである。(再審査終了時：2015年9月)

心移植：調査70例において、副作用は45例(64.3%)に認められた。主な副作用は、白血球減少21件(30.0%)、下痢10件(14.3%)、肺炎5件(7.1%)、帯状疱疹5件(7.1%)、好中球減少5件(7.1%)等であった。

肝移植：調査338例において、副作用は177例(52.4%)に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス感染47件(13.9%)、白血球減少34件(10.1%)、下痢18件(5.3%)等であった。

肺移植：調査64例において、副作用は43例(67.2%)に認められた。主な副作用は、下痢13件(20.3%)、肺炎9件(14.1%)、白血球減少7件(10.9%)等であった。

膵移植：調査60例において、副作用は35例(58.3%)に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス感染9件(15.0%)、貧血8件(13.3%)、下痢7件(11.7%)等であった。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、国内臨床試験及び製造販売後の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、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**(1.4%)、**好中球減少**(0.6%)、**無顆粒球症**(頻度不明)、**白血球減少**(12.0%)、**血小板減少**(1.7%)、**貧血**(5.8%)、**赤芽球癆**(0.1%)：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**(0.2%)、**リンパ増殖性疾患**、**悪性腫瘍(特に皮膚)**(以上0.7%)：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**(1.1%)、**消化管出血**(0.3%)、**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**(0.5%)、**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**(0.2%)：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)**(0.1%)、**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**(1.8%)、**黄疸**(0.2%)：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。

13) **肺水腫**(0.1%)、**無呼吸**(頻度不明)、**気胸**(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。

14) **痙攣**(0.3%)、**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 ^{※2)}	1%以上	1%未満
血液	赤血球増加症、プロトロンビン時間延長、トロンボプラスチン時間延長、斑状出血、点状出血	ヘマトクリット値減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、好中球数増加、白血球数増加	網赤血球増加・減少、低色素性貧血
消化器	腸絨毛萎縮 ^{※3)} 、直腸障害、鼓腸、歯肉炎、歯肉肥厚、口渇、口内乾燥	下痢(12.0%)、腹痛、嘔吐、嘔気、食欲不振、アミラーゼ上昇、腸炎、腹部膨満	胃炎、口内炎、便秘、肺炎、メレナ、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、思考異常		頭痛、しびれ(四肢・舌等)、めまい、うつ、振戦、不眠、失神、ニューロパシー、不安、譫妄
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、遺尿、尿失禁、排尿困難	尿路感染	出血性膀胱炎、BUN上昇、蛋白尿、クレアチニン上昇、血尿、尿閉

	頻度不明 ^{注2)}	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、アルカローシス	高尿酸血症(4.9%)、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、血清総蛋白減少、AG比異常、血清アルブミン低下、血糖値上昇、K上昇・低下、P、Cl、Naの低下、低カルシウム血症、高リン酸血症、痛風、低マグネシウム血症
皮膚	真菌性皮膚炎、皮膚肥厚、痒疹、発汗、男性型多毛症		脱毛、発疹、蜂巣炎、瘡癤、小水疱性皮膚疹、皮膚潰瘍
呼吸器	呼吸困難、喀痰増加、過換気、無気肺、鼻出血、喀血、しゃっくり	鼻咽頭炎	副鼻腔炎、咳増加、胸水、喘息
筋・骨格	下腿痙直		骨粗鬆症、関節痛、筋力低下、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		高血圧、頻脈
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	顔面浮腫、腹水、嚢腫(リンパ嚢腫、陰嚢水腫を含む)、体重増加、インフルエンザ様症状、疼痛、骨盤痛、頸部痛、インポテンズ、蒼白	免疫グロブリン減少(3.6%)、発熱、サイトメガロウイルス抗体増加 ^{注4)} 、CRP上昇	倦怠感、浮腫、胸痛、体重減少、免疫グロブリン増加、ヘルニア、悪寒、出血、無力症

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、観察を十分に行之い、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。[妊娠中に本剤を服用した患者において、耳(外耳道閉鎖、小耳症等)、眼(眼欠損症、小眼球症等)、顔面(両眼隔離症、小顎症等)、手指(合指、多指、短指等)、心臓(心房中隔欠損症、心室中隔欠損症等)、食道(食道閉鎖等)、神経系(二分脊椎等)等の催奇形性が報告されている。本剤を服用した妊婦における流産は45～49%との報告がある^{2,3)}。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(90mg/kg/日)等が報告されている。]

(2)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。]

ループス腎炎：低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

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

カプセル

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。]

懸濁用散

(1)調製時：

- 1)本剤は催奇形性を有するため、調製時には手袋等を着用し、安全キャビネット内で実施することが望ましい。皮膚及び粘膜に本剤が付着した場合には石けんと水で十分に洗い流し、眼に付着した場合は水で洗浄すること。
- 2)他剤と混ぜないこと。
- 3)調製は次の手順で行うこと。

①施栓したままボトルを数回たたいて懸濁用散をほぐす。

②メスシリンダーで94mLの精製水を量り取る。

③量り取った精製水の半量程度をボトルに添加し、施栓して約1分間激しく転倒混和する。

④残りの精製水を添加し、施栓して約1分間激しく転倒混和する。

⑤チャイルドレジスタントキャップを外し、ボトルアダプターをボトルの口に差し込む。チャイルドレジスタントキャップをしっかり締めて施栓することにより、ボトルアダプターがボトルの適切な位置に固定され、キャップのチャイルドレジスタント状態が確保される。

⑥調製後の懸濁液の濃度は、ミコフェノール酸 モフェチルとして200mg/mLとなる(懸濁後の液量は175mL、採取可能な懸濁液の液量は160～165mLである)。

(2)**薬剤交付時：**調製後の懸濁液は、患者向けの説明書及び経口投与用ディスペンサーとともにボトルごと交付すること。また、服用方法、保管方法を患者に十分説明すること。

(3)**服用方法：**激しく転倒混和後に使用すること。他剤と混ぜないこと。

(4)**保管方法：**調製後の懸濁液は、凍結を避けて室温で保存し、調製後60日以内に使用すること。処方された服用期限後の残液は、廃棄すること。

10.その他の注意

(1)脾臓摘出/血漿交換ラットの試験(40 mg/kg/日を7日間、その後20 mg/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⁴⁾。

(2)サルで、下痢、貧血、白血球減少(45 mg/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

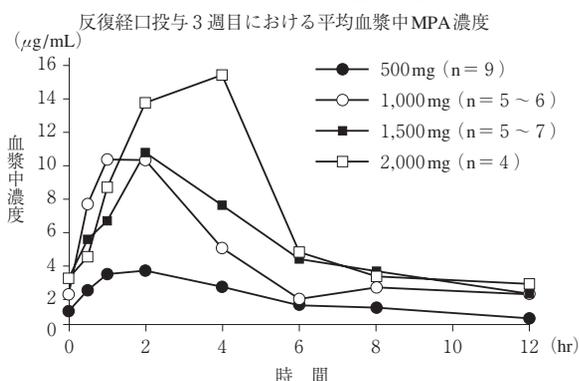
及びげつ菌類を用いる小核試験が実施され、細胞毒性を生ずる用量で、マウスリンフォーマTK試験で小コロニーの誘発及びげつ菌類を用いる小核試験で陽性の結果が得られ、染色体異常誘発性が認められた。

【薬物動態】

<日本人における成績>

1.血中濃度^{5,6)}

腎移植患者にミコフェノール酸 モフェチルとして1回500～2,000 mg*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

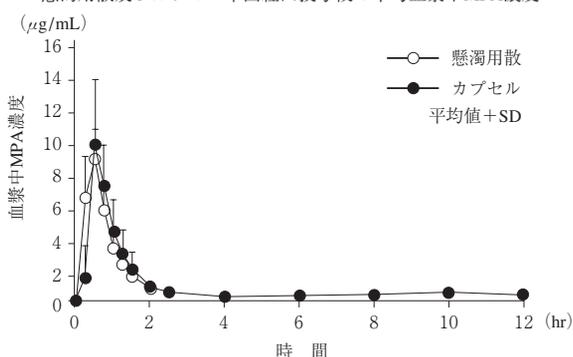
平均値±SD, n; 症例数

*承認された用量は1回1,000mg又は1,500mgである

2.剤形間の生物学的同源性試験⁷⁾

懸濁用散(試験製剤)とカプセル(標準製剤)を、クロスオーバー法によりそれぞれ1.25mL又は1カプセル(ミコフェノール酸 モフェチルとして250mg)を健康成人男性に絶食時単回経口投与したときの血漿中MPA濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(C_{max}、AUC_{0-48h})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内にあり、両剤形の生物学的同源性が確認された。

懸濁用散及びカプセル単回経口投与後の平均血漿中MPA濃度



剤形別血漿中MPA薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-48h} (μg·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
懸濁用散 (n=37)	9.35 ± 1.86	15.5 ± 3.74	0.460 ± 0.138	12.9 ± 4.87
カプセル (n=36)	10.9 ± 3.44	16.4 ± 4.17	0.639 ± 0.211	13.1 ± 3.65

平均値±SD, n; 症例数

3.小児腎移植患者での薬物動態⁸⁾(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655.0 mg/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⁸⁾

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⁹⁾

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 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¹⁰⁾

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¹¹⁾

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 _{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～18歳以下)にミコフェノール酸 モフェチル(懸濁用散)として1回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、ミコフェノール酸モフェチル(カプセル)として1回1,000mgを1日2回反復経口投与し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～<6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～<6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 ^d
	全患者(46)	1.05±0.507	22.5±11.8	54.9±19.6 ^e
移植後9カ月目	3カ月～<6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¹²⁾

¹⁴C-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⁾

¹⁴C-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¹⁴⁾

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)

2)小児¹⁾(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/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¹⁸⁻²⁰⁾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²¹⁻²⁸⁾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²⁹⁻³³⁾

ミコフェノール酸 モフェチルは、生体内で速やかに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³³⁻³⁵⁾

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^{4, 35-37)}

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³⁸⁻⁴⁶⁾

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。

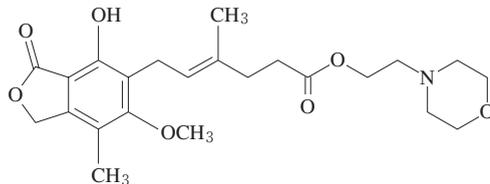
【有効成分に関する理化学的知見】

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：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)

**【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

**【包装】

セルセプトカプセル250：100カプセル(PTP 10カプセル×10、バラ)
セルセプト懸濁用散31.8%：110g(ボトル)

**【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) Hoeltzenbein M, et al.: Am J Med Genet Part A: **158A**, 588 (2012)
- 3) Coscia LA, et al.: Clin Transpl: 103 (2009)
- 4) Figueroa J, et al.: Transplantation: **55**, 1371 (1993)
- 5) 高橋公太, 他: 移植: **32**, 135 (1997)
- 6) 社内資料: 腎移植患者における薬物動態(国内)

7) 社内資料: 剤形間の生物学的同等性試験(国内)

8) 社内資料: 健康成人における薬物動態(海外)

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

10) 社内資料: 心移植患者における薬物動態(海外)

11) 社内資料: 肝移植患者における薬物動態(海外)

12) 社内資料: 胆汁中排泄及び腸肝循環

13) 社内資料: 乳汁中移行

14) 打田和治, 他: 移植: **35**, 29 (2000)

15) 高橋公太, 他: 移植: **36**, 39 (2001)

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

17) 社内資料: 肝移植患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(海外)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

32) 社内資料: IMPDH, GMPSの特異的抑制作用

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

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

35) 社内資料: 抗体産生抑制作用

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

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

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

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

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

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

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

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

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

45) 社内資料: ラット脈管炎モデルにおける内膜肥厚抑制作用

46) 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 メディカルインフォメーション部

〒103-8324 東京都中央区日本橋区町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

 ロシュ グループ

® 登録商標

84013070/84013071



薬生審査発 0519 第 1 号
薬生安発 0519 第 1 号
平成 28 年 5 月 19 日

(別記 1) 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
(公 印 省 略)

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長
(公 印 省 略)

ミコフェノール酸 モフェチル製剤の催奇形性に関する安全管理の
周知について

医薬品の適正使用、安全対策につきましては日頃からご協力いただきありがとうございます。

ミコフェノール酸 モフェチル製剤（以下「本剤」という。）については、国内外において、本剤の投与を受けた患者から先天性奇形を有する児の出生や流産が報告されていること等から、使用上の注意の改訂を指示したところです（平成 28 年 3 月 23 日付け薬生安発 0323 第 2 号、平成 28 年 3 月 29 日付け薬生安発 0329 第 1 号）。

今般、本剤が「ループス腎炎」を効能又は効果として承認されたことから、本剤の使用に当たっては、特に下記の点について留意されるよう、貴会会員に対する周知を再度お願いします。

記

本剤の催奇形性に関する使用上の注意は以下のとおりであるので、本剤の適正使用、とりわけ確実な避妊法の実施及び妊娠していないことの定期的な確認に関し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については、添付文書を参照されたいこと。

【警告】

1. 本剤はヒトにおいて催奇形性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際は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、本剤投与前から投与中止後 6 週間は、信頼できる確実な避妊法の実施を徹底させるとともに、問診、妊娠検査を行うなどにより、妊娠していないことを定期的に確認すること。（「重要な基本的注意」の項参照）
2. 略

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 略
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）

【重要な基本的注意】

- (1) ～ (3) 略
- (4) 本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある婦人への使用に際しては、患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。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
 - 1) 本剤は催奇形性が報告されていること。
 - 2) 本剤の投与開始前に妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。
 - 3) 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。
 - 4) 本剤投与中は、追加の妊娠検査を行うなど、妊娠していないことを定期的に確認すること。妊娠が疑われる場合には、直ちに担当医に連絡すること。
- (5) ～ (8) 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。[妊娠中に本剤を服用した患者において、耳（外耳道閉鎖、小耳症等）、眼（眼欠損症、小眼球症等）、顔面（両眼隔離症、小顎症等）、手指（合指、多指、短指等）、心臓（心房中隔欠損症、心室中隔欠損症等）、食道（食道閉鎖等）、神経系（二分脊椎等）等の催奇形性が報告されている。本剤を服用した妊婦における流産は 45～49%との報告がある。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) 略

(別記1)

公益社団法人 日本医師会 会長

一般社団法人 日本リウマチ学会 理事長

一般社団法人 日本腎臓学会 理事長

日本小児リウマチ学会 学会長

一般社団法人 日本小児腎臓病学会 理事長

一般社団法人 日本移植学会 理事長

公益社団法人 日本薬剤師会 会長

一般社団法人 日本病院薬剤師会 会長



薬生審査発 0519 第 2 号
薬生安発 0519 第 2 号
平成 28 年 5 月 19 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・生活衛生局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長
（ 公 印 省 略 ）

ミコフェノール酸 モフェチル製剤の催奇形性に関する安全管理の
周知について

医薬品の適正使用、安全対策につきましては日頃からご協力いただきありがとうございます。

ミコフェノール酸 モフェチル製剤（以下「本剤」という。）については、国内外において、本剤の投与を受けた患者から先天性奇形を有する児の出生や流産が報告されていること等から、使用上の注意の改訂を指示したところです（平成 28 年 3 月 23 日付け薬生安発 0323 第 2 号、平成 28 年 3 月 29 日付け薬生安発 0329 第 1 号）。

今般、本剤が「ループス腎炎」を効能又は効果として承認されたことから、本剤の使用に当たっては、特に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

本剤の催奇形性に関する使用上の注意は以下のとおりであるので、本剤の適正使用、とりわけ確実な避妊法の実施及び妊娠していないことの定期的な確認に関し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については、添付文書を参照されたいこと。

【警告】

1. 本剤はヒトにおいて催奇形性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際は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、本剤投与前から投与中止後 6 週間は、信頼できる確実な避妊法の実施を徹底させるとともに、問診、妊娠検査を行うなどにより、妊娠していないことを定期的に確認すること。（「重要な基本的注意」の項参照）
2. 略

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 略
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）

【重要な基本的注意】

- (1) ～ (3) 略
- (4) 本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある婦人への使用に際しては、患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。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
 - 1) 本剤は催奇形性が報告されていること。
 - 2) 本剤の投与開始前に妊娠検査が陰性であるとの結果を確認すること。
 - 3) 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。
 - 4) 本剤投与中は、追加の妊娠検査を行うなど、妊娠していないことを定期的に確認すること。妊娠が疑われる場合には、直ちに担当医に連絡すること。
- (5) ～ (8) 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。[妊娠中に本剤を服用した患者において、耳（外耳道閉鎖、小耳症等）、眼（眼欠損症、小眼球症等）、顔面（両眼隔離症、小顎症等）、手指（合指、多指、短指等）、心臓（心房中隔欠損症、心室中隔欠損症等）、食道（食道閉鎖等）、神経系（二分脊椎等）等の催奇形性が報告されている。本剤を服用した妊婦における流産は 45～49%との報告がある。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) 略