

1

ミコフェノール酸 モフェチル製剤の 催奇形性に関する注意点について

成分名	ミコフェノール酸モフェチル
販売名（会社名）	セルセプトカプセル250，同懸濁用散31.8%（中外製薬）他
薬効分類名等	免疫抑制剤
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 ○ループス腎炎

1. はじめに

ミコフェノール酸 モフェチル（以下「本剤」という。）は催奇形性を有することから，平成11年の承認時より添付文書において，「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」とするとともに，「重要な基本的注意」の項に「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，「投与前，投与中及び投与中止後6週間は避妊すること」，並びに「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項に催奇形性が報告されている旨を注意喚起してきました。しかしながら，平成26年2月に催奇形性（小耳症）の国内症例が独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告され，平成28年2月1日までに自然流産1例及び胎児死亡1例を含む計3例で妊娠中の本剤曝露が確認されたことから，平成28年3月23日に「使用上の注意」の改訂を行いました（平成28年3月29日訂正）。

今般，効能に追加された「ループス腎炎」は20～40歳代の女性に好発するという疾患特性を有しており，「妊娠する可能性のある婦人」に対する本剤投与の増加が想定されることから，改めて本剤の催奇形性に関する注意点等について紹介します。

2. 催奇形性に関する注意点について

(1) 患者への説明について

本剤は催奇形性を有することから，妊婦又は妊娠している可能性のある女性については，引き続き「禁忌」とし，妊娠中の本剤曝露を避ける必要があります。一方，妊娠する可能性のある女性については，

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するとともに、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により本剤曝露中の妊娠を避けることが重要です。妊娠する可能性のある女性に本剤を処方する際には、以下の点を患者に説明し、理解させるようお願いします。

- 本剤には、催奇形性が報告されていること。
- 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。
- 本剤投与前、投与中及び投与中止後6週間は信頼できる確実な避妊法により避妊すること。
- 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。

(2) 妊娠していないことの定期的な確認について

これまで、妊娠検査が陰性であることを確認した上で、本剤の投与を開始することを注意喚起してきたところですが、本剤の妊婦への曝露の回避を徹底するためには、本剤投与中も定期的に妊娠していないことを確認することが重要です。避妊の実施状況、月経周期、最終月経の時期、患者自身での妊娠検査の実施状況等について問診にて確認するとともに（表1参照）、必要に応じて妊娠検査（血清中または尿中hCG測定）を実施し、妊娠していないことを定期的に確認していただくようお願いいたします。なお、市販の妊娠検査薬も使用できます。

表1. 問診の際に妊娠に関して確認すべきポイント

【本剤服用開始前の女性患者】

- 既往歴：両側卵管結紮術、子宮摘出術または両側卵巣摘出術の手術歴の有無
- 月経：初経／閉経の時期、最終月経の時期、月経周期の順・不順、月経の持続期間
- 妊娠：性交渉の有無、妊娠の有無（ありの場合はその転帰）、今周期の妊娠の可能性、妊娠・出産希望の有無、患者自身による妊娠検査の実施状況
- 避妊：避妊の必要性に関する患者の理解度、避妊の実施状況、使用中の避妊方法

【本剤服用中の女性患者】

- 直近の月経時期
- 月経周期の順・不順、月経の持続期間
- 今周期の妊娠の可能性
- 患者自身による妊娠検査の実施状況

(3) 避妊の徹底について

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することにより、本剤投与中の妊娠を避ける必要があります。コンドーム、子宮内避妊器具（IUD）、経口避妊薬（ピル）などの各種避妊方法の失敗率を含む特徴を考慮した上で（表2参照）、複数の避妊方法を用いて確実に避妊できるよう、患者への指導をお願いいたします。

表2. 各種避妊方法使用開始1年間の失敗率及び継続率

避妊方法	使用開始1年間の失敗率		1年間の継続率 (%)
	理想的な使用* (%)	一般的な使用** (%)	
経口避妊薬 (ピル)	0.3	9	67
男性用コンドーム	2	18	43
女性用コンドーム	5	21	41
殺精子剤	18	28	42
ペッサリー	6	12	57
子宮内避妊器具 (銅付加 IUD)	0.6	0.8	78
子宮内避妊器具 (黄体ホルモン付加 IUD)	0.2	0.2	80
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：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：飲み忘れを含め一般的に使用している場合

<出典> *Contraception*. 2011, 83 (5) : 397-404. (一部改変)

3. 催奇形性等の発生状況について

製造販売業者（中外製薬株式会社）が国内外で集積した先天性異常について検討した結果、耳（外耳道閉鎖，小耳症等）に加え，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）の催奇形性が確認されています。

また，欧州では，1998年1月から2011年6月までにEuropean Teratology Information Servicesに本剤に曝露した妊婦57例（臓器移植22例，全身性エリテマトーデス23例，その他の自己免疫疾患12例）が集積しており，16例は流産し，12例は選択的中絶（うち2例は致命的な催奇形性のため妊娠後期の選択的中絶）が行われ，29例の児が生産しました。これらのうち，8例（うち2例は選択的中絶）に催奇形性が認められたと報告されています（*Am J Med Genet A* 2012, 158A : 588-596）。米国では，移植妊娠登録機関（National Transplantation Pregnancy Registry）に本剤に曝露した妊婦97例（うち1例は双生児）が集積しており，48例（49%）が流産し，48例の児が生産，11例（23%）に催奇形性が認められたと報告されています（*Clin Transpl* 2009, 103-122）。

これらの催奇形性および流産のリスクについては，添付文書の「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項に追記しました（「4. 「使用上の注意」の改訂（下線部追加改訂部分）」参照）。

4. 「使用上の注意」の改訂（下線部追加改訂部分）

平成28年3月23日（平成28年3月29日訂正）に行いました「使用上の注意」の改訂は以下のとおりです。

[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。」

を追記し、[原則禁忌]の項の

「妊娠する可能性のある婦人」

を削除し、[重要な基本的注意]の項の催奇形性に関する記載を

「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。」

- 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。」

と改め、[妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与に関する記載を

「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（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。〕」

と改め、

「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。」

を削除する。

5. おわりに

妊娠する可能性のある女性に対して本剤を使用する場合には、本稿で紹介した安全対策を徹底して行っていただくとともに、引き続き、本剤の適正使用にご協力をお願いいたします。なお、本剤の適正使用のため、製造販売業者が医療関係者向けの資材および患者向けの資材を作成していますので、それらもご参照ください。

<参考>

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 調査結果報告書、平成28年3月1日。

<https://www.pmda.go.jp/files/000211684.pdf>