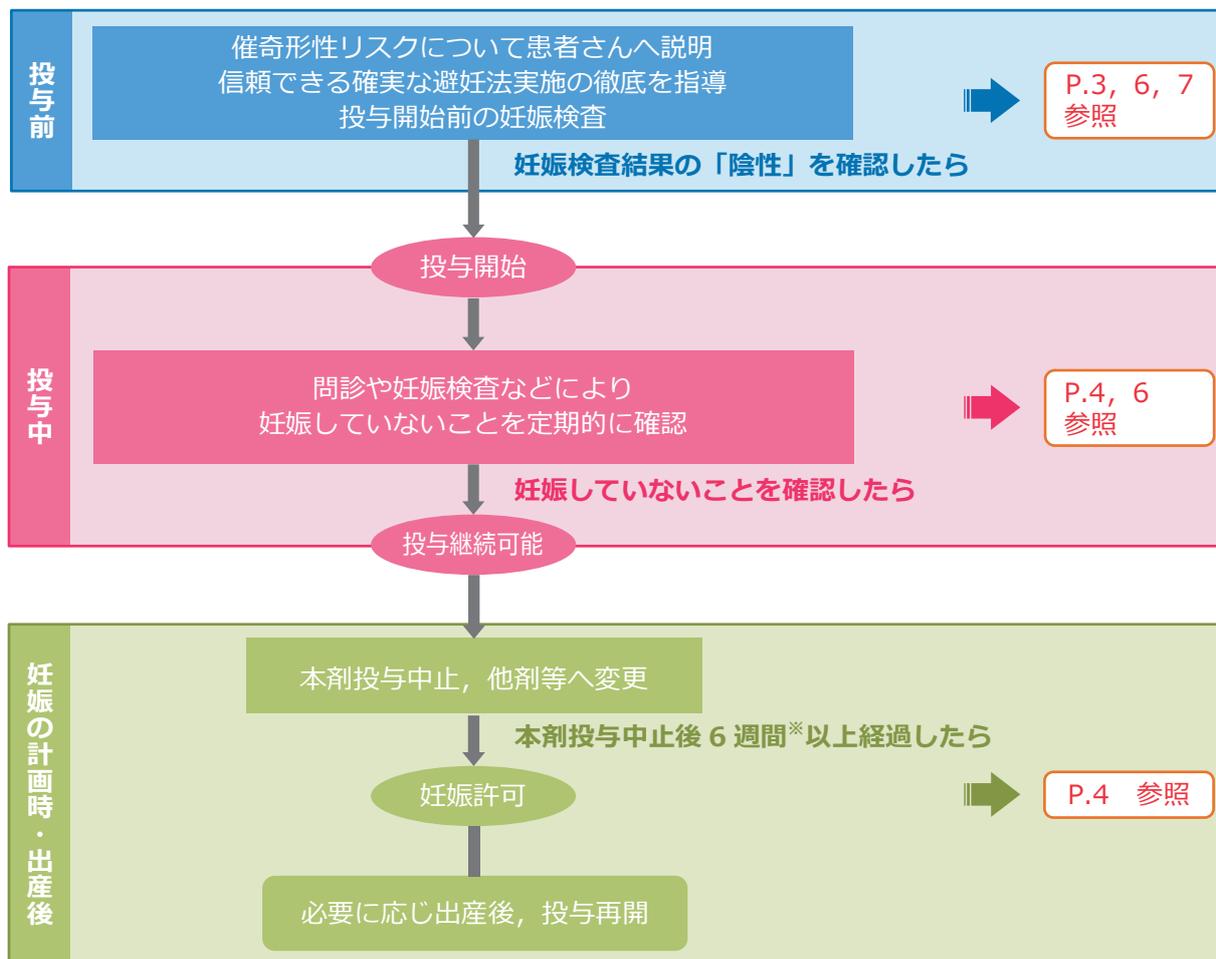


セルセプトの催奇形性に関する情報および適正使用のお願い

セルセプト（以下、本剤）は、妊婦に投与すると催奇形性リスクおよび流産のリスクが上昇する可能性があります。

本剤を服用される患者さんの予定外の妊娠を防止するため、妊娠する可能性のある女性（生理のある女性全員が対象）に投与する場合には、本誌に記載の内容にご注意くださいますようお願い申し上げます。

セルセプト治療のフロー（催奇形性リスクへの対応）



*6 週間の設定根拠：通常の薬剤の wash out 期間である 4 週間に、安全のため、2 週間を加えて設定。

監修

国立研究開発法人国立成育医療研究センター
周産期・母性診療センター 主任副センター長
妊娠と薬情報センター センター長

村島 温子 先生

胎児の本剤曝露を回避するため、添付文書において以下のとおり注意喚起しております。

添付文書情報（2019年5月改訂 第1版，一部抜粋）

警告

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女性に投与する際は、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を確認すること。

禁忌（次の患者には投与しないこと）

妊婦又は妊娠している可能性のある女性

特定の背景を有する患者に関する注意

生殖能を有する患者

妊娠する可能性のある女性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。本剤には催奇形性がある。

- 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を確認すること。妊娠が疑われる場合には，直ちに担当医に連絡すること。

妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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（90mg/kg/日）等が報告されている。

1. 投与前に実施していただきたいこと

- (1) 本剤の服用による催奇形性及び流産のリスクについて、患者さんへ説明を行ってください。
 - ・患者指導箋「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、本剤の服用による催奇形性及び流産のリスクを患者さんに十分ご指導ください。
 - ・計画妊娠の重要性についてご指導ください。

- (2) 避妊の徹底について指導を行ってください。
 - ・本剤投与前、**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ご指導ください。
 - ・**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、妊娠検査結果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。
 - ・妊娠検査の結果が陰性の場合でも、避妊期間、月経周期、最終月経等の問診により妊娠の可能性が否定できない場合には、再検査を実施することも考慮してください。

- (4) 妊娠検査結果が「陰性」であることを確認後、本剤投与を開始してください。

投与中に

2. 投与中に実施していただきたいこと

- (1) 投与中止後 6 週間までは、信頼できる確実な避妊法の実施を徹底させるとともに、問診や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ご確認ください。
 - ・問診票のひな形を中外製薬ホームページに掲載しています。

【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

妊娠検査実施



- (2) 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。
 - ・妊娠詳細調査にご協力をお願いします。

妊娠の計画時

3. 患者さんが妊娠を希望されたら

- (1) 患者さんが妊娠可能な場合、本剤の投与を中止して他の治療方法[※]に切り替えてください。
- (2) 本剤の投与中止後少なくとも 6 週間経過してから、妊娠の許可をご検討ください。

4. 出産後に本剤の投与を再開する際には

- (1) 妊娠検査を実施し、結果が「陰性」であることを確認後、投与を再開してください。
- (2) 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。
 - ・動物実験（ラット）で乳汁中への移行（6mg/kg 単回投与）が報告されています。
 - ・詳細はセルセプトカプセル 250/懸濁用散 31.8% 医薬品インタビューフォームをご参照ください。

※日本産科婦人科学会、日本腎臓学会等による最新のガイドラインをご参照ください。

避妊の重要性について（セルセプトの妊娠中使用例での催奇形性と流産の報告）

本剤では動物実験で催奇形性が認められ、ヒトにおいても催奇形性及び流産のリスクの増加がみられたとの報告が複数あります。

（なお、薬剤曝露や疾病のない一般の妊娠においても、先天異常の発生率が約 3%¹⁾、自然流産の頻度が 8~15%²⁾ と報告されています。）

ヒトにおける報告：妊娠転帰に関する報告

●先天異常と流産の報告^{3) 4) 5)}

全米臓器移植後妊娠登録機関（NTPR：National Transplantation Pregnancy Registry）からの報告。各臓器移植後（腎臓、膵臓、肝臓、心臓）に、ミコフェノール酸 モフェチルを含む複数の免疫抑制剤での治療を受けていた妊婦 97 例（うち 1 例は双胎のため 98 児）の転帰について、48 例（49%）が流産、48 例（49%）が生産、2 例（2%）が死産であったと報告されています。死産の 1 例で多発奇形を認め、生産 48 例の 11 例（23%）で先天異常がみられました。

（先天異常の内訳：4 例が多発奇形にて死亡、爪の形成不全および第 5 指の短小（1 例）、口唇口蓋裂と小耳症（1 例）、小耳症単独（1 例）、合指症と耳奇形（1 例）、顔面奇形（1 例）、十二指腸閉鎖と房室管欠損、ファロー四徴症（1 例）、総肺静脈還流異常（1 例））

●ミコフェノール酸製剤^{*1}に関する先天性異常の報告⁶⁾

米国にて 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製剤が投与された女性 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。

* 1 ミコフェノール酸製剤にはミコフェノール酸 モフェチルおよびその後発品、ミコフェノール酸（本邦未発売）が含まれます。

●ミコフェノール酸製剤に関する流産リスクの報告⁷⁾

欧州 ENTIS（European Network of Teratology Information Services）により 1998 年から 2011 年にかけて特定された、妊娠期間にミコフェノール酸製剤に曝露した症例に関する報告では、ミコフェノール酸製剤による治療後に妊娠が確認された 57 件のうち、自然流産が 16 件、妊娠中絶が 12 件、出生児が 29 件であり、また、これらの患者における流産のリスクを生存率分析を用いて算出したところ、約 45%（95% CI 29-66%）であったとされています。

参考① 妊娠していないことの確認方法

◆問診による確認

- ・問診により、月経の周期や避妊の状況などについて確認し、妊娠していないことを確認してください。
- ・診察時にご利用いただける問診票のひな形を中外製薬ホームページに掲載しています。必要に応じ編集してお使いいただけます。

問診票 ひな形

セルセプトをこれから服用される方へ (服用前の問診票)

妊娠に関する問診票

記入日 _____年__月__日 氏名 _____

セルセプトを妊娠中に服用すると、先天性奇形および流産のリスクがあることが知られています。
セルセプトを投与する前に、妊娠している可能性がないことを確認するため、以下の質問をさせていただきます。該当する質問にお答えください。

既往歴についてお伺いします

- 今までに、避妊に関する手術をされましたか（両側卵管結紮術など）
はい →<以降の質問への回答は不要です>
いいえ
- 今までに、子宮や卵巣（両方）を摘出しましたか
はい（子宮摘出術 両側卵巣摘出術） →<以降の質問への回答は不要です>
いいえ（片側のみ卵巣摘出した方も含む）

月経歴についてお伺いします

- 初経 才 閉経 才
- 最終月経 月 日～ 月 日
- 月経周期 日～ 日周期（順 不順） 持続 日間

妊娠についてお伺いします

- 性交渉（セックス）のパートナーはいますか
いる
いない →<以降の質問への回答は不要です>
- 今周期は妊娠の可能性はありますか
ある ない 不明
- 妊娠検査をご自身で行いましたか
はい（__月__日 結果 + -）いいえ
- 妊娠・出産の希望はありますか
ある（今すぐ 1年以内 2～3年以内 4年後以降） ない

セルセプトをこれから服用される方へ (服用前の問診票) (つづき)

このお薬を服用するにあたり避妊が必要です。現在の避妊状況についてお伺いします。

- 避妊している →以下の①へお進みください
- 避妊していない →以下の②へお進みください
- 避妊方法を知らない →以下の②へお進みください

①避妊をしているとお答えになった方にお伺いします

どのような避妊法を行っていますか（実施しているものすべて選択してください）

コンドーム ベッサリー（女性用コンドーム） オギノ式リズム法
殺精子剤 ピル（経口避妊薬） 子宮内避妊具 その他（ ）

②避妊をしていない、避妊方法を知らないとお答えになった方にお伺いします

- このお薬の服用にあたり避妊の必要性について主治医の先生から説明を受けましたか
受けた 受けていない
- 妊娠中にこのお薬を服用した方が、先天性奇形のあるお子様を出産したことが報告されていますが、ご存知ですか
知っている 知らない
- このお薬を服用中に妊娠すると流産のリスクが高くなることが報告されていますが、ご存知ですか
知っている 知らない

セルセプトをお飲みになっている方へ (服用中の問診票)

妊娠に関する問診票

記入日 _____年__月__日 氏名 _____

セルセプトを妊娠中に服用すると、先天性奇形および流産のリスクがあることが知られています。
セルセプトを投与している間に、妊娠している可能性がないことを確認するため、以下の質問をさせていただきます。該当する質問にお答えください。

- 直近の月経はいつですか 月 日～ 月 日
- 月経周期はどのくらいですか 日～ 日周期（順 不順） 持続 日間
- 今周期は妊娠の可能性はありますか ある ない 不明
- 妊娠検査をご自身で行いましたか はい（__月__日 結果 + -）いいえ

◆妊娠検査による確認

➤血清中／尿中 hCG（ヒト絨毛性ゴナドトロピン）測定による確認

- ・血清中または尿中の hCG 値を測定することにより、妊娠の可能性を確認する検査方法です。
- ・医療用だけでなく、市販の妊娠検査薬でも検査が可能です。

注意

妊娠検査の結果が正しいことをご確認ください

- ・受精から2週間以内は、妊娠していたとしても、検査結果が陰性となる可能性があります。
- ・検査の結果が不確実と考えられる場合は、時期をずらして再検査を行うなど再度ご確認ください。

妊娠が疑われる場合は、産婦人科医にご相談ください。

参考② 各避妊法の失敗率

各種避妊法使用開始1年間の失敗率（妊娠率）⁸⁾

避妊法	一般的な使用* (%)	理想的な使用** (%)	1年間の継続率 (%)
避妊せず	85	85	
殺精子剤	28	18	42
女性用 コンドーム	21	5	41
男性用 コンドーム	18	2	43
ペッサリー	12	6	57
ピル (配合剤または 黄体ホルモン単独)	9	0.3	67
子宮内避妊器具 (銅付加 IUD)	0.8	0.6	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	0.15	0.10	100

* 一般的な使用：一般的な方法により使用している場合（正しく使用していない場合を含む）

** 理想的な使用：各避妊法を正しく続けて使用している場合

参考文献⁸⁾ 一部改変

複数の信頼できる避妊法により確実に避妊するようご指導ください。
複数の避妊方法を用いるとより効果的な避妊効果が期待できます⁹⁾。

【妊娠と薬についての相談窓口】

妊娠中の方，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>

患者指導にあたって

中外製薬ホームページに以下の資料をご用意しています。
患者さんへのご指導の際，ご活用ください。

患者指導箋
「セルセプトを服用される女性の患者さんへ」



セルセプト服用に関する同意書
(ひな形)

セルセプト 服用に関する同意書

セルセプト（以下、本剤）を服用するにあたり、理解・実行すべき内容について説明を受け、その内容について同意します。

- ・ ループス腎炎の疾患の活動性を抑える働き、または臓器移植（腎臓、心臓、肝臓、肺、膵臓）の拒絶反応を防ぐ働きが期待されることから、服用の必要性を理解しました。
- ・ 本剤には腫瘍形成があり、妊娠中に服用すると先天性奇形を有する児を出産する可能性や流産する可能性が高まることを理解しました。
- ・ 本剤の服用開始前に妊娠検査を受けることを承諾しました。
- ・ 妊娠検査陰性を確認後、本剤の服用を開始してから服用中および服用中止後6週間は、避妊する必要性を理解しました。その期間中は性交渉を行わないか、パートナーとともに避妊を実施します。
- ・ 妊娠した場合、あるいは妊娠した可能性がある場合は、担当医に直ちに連絡します。
- ・ 予定外の妊娠を防ぎ、計画妊娠を行う必要性を理解しました。
- ・ 服用期間中に妊娠を考慮する場合は、担当医に申し出ます。
- ・ 本剤服用にあたり必要な内容が記載された「セルセプトを服用される女性の患者さんへ」を担当医から受け取り、内容を確認しました。

.....

【患者記入欄】
同意日 : 年 月 日
患者署名 : _____
保護者署名 : _____
(患者の年齢が20歳未満の場合はご記入ください)

【処方医師記入欄】
処方医師名 : _____
施設名 : _____

参考文献

- 1) 今日の治療指針 2016 年版 20150101 発行
- 2) 医学書院 医学大辞典 第2版 20090215 発行
- 3) Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation*. 2006;82(12):1698-702.
- 4) Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank A, Ramirez CB, Maley WL, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*. 2009;103-122.
- 5) Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank A, Ramirez CB, Maley WL, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*. 2010;65-85.
- 6) Prescribing Information for mycophenolate. RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY (REMS) Single Shared System for Mycophenolate, 2013
- 7) Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, et al. Tetratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(3):588-96.
- 8) Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011;83(5):397-404.
- 9) James Trussell. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 70 (2004) 89-96

その他、ご不明な点等ございましたら、中外製薬医薬情報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。

「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。

中外製薬



すべての革新は患者さんのために

中外製薬

A member of the Roche group

2020年2月改訂
CEL0149.07