

調査結果報告書

平成 28 年 3 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

- [一般名] ミコフェノール酸 モフェチル
- [販売名] ①セルセプトカプセル 250、同懸濁用散 31.8%
②ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250mg 「テバ」
③ミコフェノール酸モフェチルカプセル 250mg 「ファイザー」
- [承認取得者] ①中外製薬株式会社
②テバ製薬株式会社
③マイラン製薬株式会社
- [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
- [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。

[備 考] 特になし
[調査担当部] 安全第二部

II. 今回の調査の経緯

1. 国内における状況

ミコフェノール酸 モフェチル（以下「本薬」という。）は、活性体であるミコフェノール酸のプロドラッグであり、ミコフェノール酸の核酸合成阻害作用によりリンパ球の増殖を抑制する免疫抑制剤である。本邦において、平成 11 年 9 月にセルセプトカプセル 250 が「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）」を効能・効果として承認され、以降、腎移植、心移植、肝移植、肺移植及び脾移植における拒絶反応の抑制の効能・効果が追加され、移植領域において広く使用されている。また、平成 27 年 8 月にセルセプト懸濁用散 31.8% が剤形追加として承認されている。

なお、平成 27 年 7 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請に関する事前評価を受け、同日付けで「ループス腎炎」の使用に対する保険適用が認められている。これに伴い、本薬の催奇形性に関する使用上の注意について、「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」（平成 27 年 7 月 31 日付け薬食審査発 0731 第 7 号、薬食安発 0731 第 4 号）が発出されている。

本薬は催奇形性を有することから、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が注意喚起されている。

しかしながら、平成 26 年 2 月に催奇形性（小耳症）の国内症例が医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）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 例で妊娠中の本薬曝露が確認されている（別紙 1）。

これらの状況に鑑み、厚生労働省 医薬・生活衛生局安全対策課は平成 28 年 2 月 26 日付けで機構に対して、本薬投与に係る妊娠及び避妊に関して調査を依頼した。機構は、当該調査を本薬投与に係る妊娠及び避妊に関して、現行の安全対策の妥当性及び更なる安全対策の必要性を検討した。

機構は、本調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品目につ

いての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号)の規程により、指名した。

2. 海外における状況

セルセプトカプセル 250 は米国及び欧州を含む 125 ヶ国以上で承認、販売されている。本薬の海外添付文書における妊娠及び避妊に関する記載状況は、別紙 2 のとおりである。欧州及び米国において、本薬は移植領域のみに適応を有しており、ループス腎炎の効能・効果は承認されていない。

米国においては、妊婦及び妊娠可能な女性は **CONTRAINDICATIONS** の項には設定されておらず、**PRECAUTIONS** の項に避妊及び妊娠検査に関する注意喚起が記載されている。平成 27 年(2015 年)7 月に添付文書改訂が行われ、**WARNINGS** 及び **Pregnancy** の項に神経系の先天性異常が追記され、**Postmarketing Experience** の項に妊娠中に本薬を投与された患者から生まれた児に耳、顔面、心臓、神経系の先天性異常の報告があることが追記された。

欧州においては、平成 28 年(2016 年)1 月に添付文書改訂が行われ、効果的な避妊を行っていない妊娠可能な女性、妊娠検査結果が陰性でない妊娠可能な女性、適切な代替治療がない場合を除く妊婦は、いずれも新たに **Contraindications** に設定された。また、**Special warnings and precautions for use** の項に、妊娠可能な女性及び男性患者は流産と先天性異常のリスク増加について理解し、避妊及び妊娠計画に関して助言を受ける旨、妊娠可能な女性は投与前、投与中及び投与中止後 6 週間は 2 つの避妊法を使用すべきである旨等が追記された。さらに、**Pregnancy and Lactation** の項に、妊娠検査を実施する旨、市販後に他の免疫抑制剤と併用した患者の児に多発奇形を含む先天性異常(耳、先天性心疾患、顔面、眼、手指、気管食道、神経系、腎臓、小眼球症、脈絡叢嚢胞、透明中隔不全、嗅神経不全)及び流産が報告されている旨が追記された。

III. 製造販売業者より提出された資料等の概略

製造販売業者(中外製薬株式会社)において、平成 27 年(2015 年)10 月に **CCDS (Company Core Data Sheet)** が改訂され、本薬曝露中の妊娠に関する安全性報告書(**Drug Safety Report**)が提出された。その主な内容は以下のとおりである。

国内外で集積した先天性異常について検討された結果、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た。

欧州において、1998 年 1 月から 2011 年 6 月までに **European Teratology Information Services** に集積した本薬に曝露した妊婦 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)のうち、約 75%は妊娠前の最後の月経から 8 週間以内に投与が中止された。16 例は流産し、12 例は選択的中絶(うち 2 例は致死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、8例(うち2例は選択的中絶)に催奇形性が認められた。催奇形性の発生リスクは26%、流産の発生リスクは45%と推定されている(Am J Med Genet A, 2012, 158A: 588-596)。

米国において、移植妊娠登録機関(National Transplantation Pregnancy Registry)に集積した本薬に曝露した妊婦97例(うち1例は双生児)のうち、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(Clin Transpl 2009, 103-122)。

IV. 機構における調査の概略

1. 妊娠する可能性のある婦人への投与について

機構は、本薬でのヒトにおける催奇形性の報告及び海外添付文書の改訂の状況を踏まえ、以下のとおり考える。

本薬曝露中の妊娠を避けるため、本薬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、定期的に妊娠検査を実施する旨の更なる注意喚起を行う必要があると考える。一方、本薬はループス腎炎に対しても保険適用が認められているが、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することを考慮すると、避妊及び妊娠検査の実施を徹底し、妊婦への曝露を回避することにより、「妊娠する可能性のある婦人」に対しても本薬による治療の機会を提供できるものと考え。

以上の点を踏まえ、添付文書では「原則禁忌」の項から「妊娠する可能性のある婦人」を削除し、「重要な基本的注意」の項に現行記載されている避妊及び妊娠検査に関する注意を「警告」の項に追記すること、加えて、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することにより、本薬の妊婦への曝露回避の徹底を図ることが適切と判断した。

なお、妊婦又は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」として注意喚起を徹底していく必要があると考える。

2. 投与中の定期的な妊娠検査実施について

妊娠検査について、現行の添付文書では、「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」する旨が記載されている。

機構は、本薬の妊婦への曝露の回避を徹底する観点から、妊娠していないことを確認するために、定期的に妊娠検査を実施することが望ましい旨、妊娠が疑われる場合には、直ちに担当医に連絡する旨を「重要な基本的注意」の項に明記することが適切であると考え。

3. 催奇形性について

現行の添付文書では、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に、「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」旨が記載されている。

機構は、製造販売業者より提出された資料から、耳以外にも、眼、顔面、手指、心臓、食道、神経系等の催奇形性が確認されていることから、「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」旨を追記することが適切と判断した。また機構は、集積した症例の中には、他の免疫抑制剤を併用していない例も報告されていることから、現行記載のある「他の免疫抑制剤と併用して」という記載は削除することが適切と考える。

4. 流産について

現行の添付文書では、流産に関する注意喚起は記載されていない。

しかしながら、国内でも流産及び胎児死亡が1例ずつ報告されている。また、製造販売業者より提出された公表文献（Am J Med Genet A, 2012, 158A: 588-596、Clin Transpl 2009, 103-122）にて報告されている流産の頻度（45～49%）は、一般的な流産の頻度（8～15%、医学大辞典、医学書院、第2版、2009）を大きく上まわっている。

機構は、これらの流産の発生状況及び海外添付文書を踏まえ、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に「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」旨を追記することが適切と判断した。

専門協議において、添付文書では「原則禁忌」の項から「妊娠する可能性のある婦人」を削除し、「警告」の項に避妊の徹底及び投与前の妊娠検査の実施に加えて、投与中も定期的に妊娠していないことを確認する旨を新たに注意喚起することを含め、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

一方、専門委員より、本薬投与開始時のみならず、投与中も定期的に妊娠していないことを確認する必要があるものの、その方法として、妊娠検査のみを重要視することには疑問がある、また妊娠検査を実施することは確実な避妊が徹底されていないことを示唆するものではないか、との意見が出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえて検討した結果、以下のとおり考える。

妊婦への本薬曝露を回避するためには、避妊を徹底することが第一義である。その上で、本薬投与中も妊娠していないことを確認する必要があると考える。妊娠検査は妊娠していないことを確認する有用な方法のひとつであるが、その方法は必ずしも妊娠検査のみに限定するものではないと考える。

また、現行の添付文書では、避妊及び妊娠検査に関する注意は、「重要な基本的注意」の項の「患者又はそれに代わりうる適切な者」に説明し理解させるべき事項のひとつとして、感染症状、骨髄抑制症状等の副作用及び皮膚癌に関する注意事項とともに記載されている。しかしながら、本薬の妊婦への曝露の回避を徹底する観点から、「重要な基本的注意」の項において、妊娠検査及び避妊に関する注意は別項目とし、妊娠する可能性のある婦人への使

用に際して、「患者」に説明し理解させるべき事項として、明確に記載することが適切であると考ええる。

以上を踏まえ、「重要な基本的注意」の項に現行記載のある「催奇形性が報告されていること」、「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」、「投与前、投与中及び投与終了後 6 週間は避妊すること」に加え、「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し、妊娠が疑われる場合には、直ちに担当医に連絡する」旨を、妊娠する可能性がある婦人への投与に際して、患者に説明し理解させるべき事項として追記することが適切であると考ええる。

V. 総合評価

機構は、本薬の妊娠及び避妊に関する記載について、別紙 3 の通り添付文書の改訂を行うことが適切と判断した。

以上

ミコフェノール酸 モフェチル

先天関連症例 国内当局報告症例ラインリスト (3例)

No.	報告年度	発現年度	年齢	性別	副作用 (PT)	転帰	使用理由
1	2013	2005	1日 (児)	女性 (児)	外耳道閉鎖 小耳症 先天性外耳異常 先天性女性性器奇形 先天性内耳異常 低位耳介	後遺症あり 後遺症あり 不明 不明 不明 不明	(母親の) 移植拒絶反応の予防
2	2014	2014	22歳 (母親)	女性 (母親)	自然流産	回復	移植拒絶反応の予防
3	2015	2015	1日 (児)	未記載 (児)	胎児死亡	死亡	(母親の) 腎移植

妊娠及び催奇形性に係る欧米添付文書記載状況

米国添付文書 (2015 年 7 月改訂版)	欧州添付文書 (2016 年 1 月改訂版)
	<p>4.3 Contraindications</p> <ul style="list-style-type: none"> • CellCept should not be given to women of childbearing potential who are not using highly effective contraception (see section 4.6). • CellCept treatment should not be initiated in women of child bearing potential without providing a pregnancy test result to rule out unintended use in pregnancy (see section 4.6). • CellCept should not be used in pregnancy unless there is no suitable alternative treatment to prevent transplant rejection (see section 4.6). • CellCept should not be given to women who are breastfeeding (see section 4.6).
<p>WARNING: EMBRYOFETAL TOXICITY, MALIGNANCIES AND SERIOUS INFECTIONS</p> <p>Use during pregnancy is associated with increased risks of first trimester pregnancy loss and congenital malformations. Females of reproductive potential (FRP) must be counseled regarding pregnancy prevention and planning (see WARNINGS and PRECAUTIONS).</p>	<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Teratogenic effects</u></p> <p>Mycophenolate is a powerful human teratogen. Spontaneous abortion (rate of 45-49%) and congenital malformations (estimated rate of 23-27%) have been reported following MMF exposure during pregnancy. Therefore CellCept is contraindicated in pregnancy unless there are no suitable alternative treatments to prevent transplant rejection. Female and male patients of reproductive potential should be made aware of the risks and follow the recommendations provided in section 4.6. (e.g. contraceptive methods, pregnancy testing) prior to, during, and after therapy with CellCept. Physicians should ensure that women and men</p>

米国添付文書 (2015年7月改訂版)	欧州添付文書 (2016年1月改訂版)
<p>WARNINGS</p> <p>(see boxed WARNING)</p> <p>Embryofetal Toxicity</p> <p>Mycophenolate mofetil (MMF) can cause fetal harm when administered to a pregnant female. Use of MMF during pregnancy is associated with an increased risk of first trimester pregnancy loss and an increased risk of congenital malformations, especially external ear and other facial abnormalities including cleft lip and palate, and anomalies of the distal limbs, heart, esophagus, kidney and nervous system (see PRECAUTIONS: Pregnancy).</p> <p>Pregnancy Exposure Prevention and Planning</p> <p>Females of reproductive potential must be made aware of the increased risk of first trimester pregnancy loss and congenital malformations and must be counseled regarding pregnancy prevention and planning. For recommended pregnancy testing and contraception methods (see PRECAUTIONS: Pregnancy Exposure Prevention and Planning).</p>	<p>taking mycophenolate understand the risk of harm to the baby, the need for effective contraception, and the need to immediately consult their physician if there is a possibility of pregnancy.</p> <p><u>Contraception (see section 4.6)</u></p> <p>Because of the genotoxic and teratogenic potential of CellCept, women with childbearing potential should use two reliable forms of contraception simultaneously before starting CellCept therapy, during therapy, and for six weeks after stopping the therapy; unless abstinence is the chosen method of contraception (see section 4.5).</p> <p>Sexually active men are recommended to use condoms during treatment and for at least 90 days after cessation of treatment. Condom use applies for both reproductively competent and vasectomized men, because the risks associated with the transfer of seminal fluid also apply to men who have had a vasectomy. In addition, female partners of male patients treated with CellCept are recommended to use highly effective contraception during treatment and for a total of 90 days after the last dose of CellCept.</p> <p><u>Educational materials</u></p> <p>In order to assist patients in avoiding foetal exposure to mycophenolate</p>

米国添付文書 (2015年7月改訂版)	欧州添付文書 (2016年1月改訂版)
	<p>and to provide additional important safety information, the Marketing Authorisation holder will provide educational materials to healthcare professionals. The educational materials will reinforce the warnings about the teratogenicity of mycophenolate, provide advice on contraception before therapy is started and guidance on the need for pregnancy testing. Full patient information about the teratogenic risk and the pregnancy prevention measures should be given by the physician to women of childbearing potential and, as appropriate, to male patients.</p>
<p>PRECAUTIONS</p> <p>Pregnancy Exposure Prevention and Planning</p> <p>Females of reproductive potential must be made aware of the increased risk of first trimester pregnancy loss and congenital malformations and must be counseled regarding pregnancy prevention and planning.</p> <p>Females of reproductive potential include girls who have entered puberty and all women who have a uterus and have not passed through menopause. Menopause is the permanent end of menstruation and fertility. Menopause should be clinically confirmed by a patient's healthcare practitioner. Some commonly used diagnostic criteria include 1) 12 months of spontaneous amenorrhea (not amenorrhea induced by a medical condition or medical therapy) or 2) postsurgical from a bilateral oophorectomy.</p>	<p>4.6 Pregnancy and lactation</p> <p><u>Contraception in males and females</u></p> <p>CellCept is contraindicated in women of childbearing potential who are not using highly effective contraception.</p> <p>Because of the genotoxic and teratogenic potential of CellCept, women with childbearing potential should use two reliable forms of contraception simultaneously before starting CellCept therapy, during therapy, and for six weeks after stopping the therapy; unless abstinence is the chosen method of contraception (see section 4.5).</p> <p>Sexually active men are recommended to use condoms during treatment and for at least 90 days after cessation of treatment. Condom use applies</p>

米国添付文書（2015年7月改訂版）	欧州添付文書（2016年1月改訂版）
<p>Pregnancy Testing</p> <p>To prevent unplanned exposure during pregnancy, females of reproductive potential should have a serum or urine pregnancy test with a sensitivity of at least 25 mIU/mL immediately before starting CellCept. Another pregnancy test with the same sensitivity should be done 8 to 10 days later. Repeat pregnancy tests should be performed during routine follow-up visits. Results of all pregnancy tests should be discussed with the patient.</p> <p>In the event of a positive pregnancy test, females should be counseled with regard to whether the maternal benefits of mycophenolate treatment may outweigh the risks to the fetus in certain situations.</p> <p>Contraception</p> <p>Females of reproductive potential taking CellCept must receive contraceptive counseling and use acceptable contraception (see Table 8 for acceptable contraception methods). Patients must use acceptable birth control during entire CellCept therapy, and for 6 weeks after stopping CellCept, unless the patient chooses abstinence (she chooses to avoid heterosexual intercourse completely).</p> <p>Patients should be aware that CellCept reduces blood levels of the hormones in the oral contraceptive pill and could theoretically reduce its effectiveness</p>	<p>for both reproductively competent and vasectomized men, because the risks associated with the transfer of seminal fluid also apply to men who have had a vasectomy. In addition, female partners of male patients treated with CellCept are recommended to use highly effective contraception during treatment and for a total of 90 days after the last dose of CellCept.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>CellCept is contraindicated during pregnancy unless there is no suitable alternative treatment to prevent transplant rejection. Treatment should not be initiated without providing a negative pregnancy test result to rule out unintended use in pregnancy.</p> <p>Female and male patients of reproductive potential must be made aware of the increased risk of pregnancy loss and congenital malformations at the beginning of the treatment and must be counseled regarding pregnancy prevention and planning.</p> <p>Before starting CellCept treatment, women of child bearing potential should have a pregnancy test in order to exclude unintended exposure of the embryo to mycophenolate. Two serum or urine pregnancy tests with a sensitivity of at least 25 mIU/mL are recommended; the second test should be performed 8 – 10 days after the first one and immediately before starting</p>

米国添付文書（2015年7月改訂版）

(see PRECAUTIONS: Information for Patients and PRECAUTIONS: Drug Interactions: Oral Contraceptives).

Table 8 Acceptable Contraception Methods for Females of Reproductive Potential

Pick from the following birth control options:

Option 1 Methods to Use Alone	<ul style="list-style-type: none"> • Intrauterine devices (IUDs) • Tubal sterilization • Patient's partner had a vasectomy
----------------------------------	---

OR

Option 2	Hormone Methods choose 1		Barrier Methods choose 1
Choose One Hormone Method AND One Barrier Method	Estrogen and Progesterone Oral Contraceptive Pill • Transdermal patch • Vaginal ring Progesterone-	AND	<ul style="list-style-type: none"> • Diaphragm with spermicide • Cervical cap with spermicide • Contraceptive sponge • Male condom • Female condom

欧州添付文書（2016年1月改訂版）

mycophenolate mofetil.

Pregnancy tests should be repeated as clinically required (e.g. after any gap in contraception is reported). Results of all pregnancy tests should be discussed with the patient. Patients should be instructed to consult their physician immediately should pregnancy occur.

Mycophenolate is a powerful human teratogen, with an increased risk of spontaneous abortions and congenital malformations in case of exposure during pregnancy;

- Spontaneous abortions have been reported in 45 to 49% of pregnant women exposed to mycophenolate mofetil, compared to a reported rate of between 12 and 33% in solid organ transplant patients treated with immunosuppressants other than mycophenolate mofetil.
- Based on literature reports, malformations occurred in 23 to 27% of live births in women exposed to mycophenolate mofetil during pregnancy (compared to 2 to 3 % of live births in the overall population and approximately 4 to 5% of live births in solid organ transplant recipients treated with immunosuppressants other than mycophenolate mofetil).

Congenital malformations, including reports of multiple malformations, have been observed post-marketing in children of patients exposed to CellCept in combination with other immunosuppressants during pregnancy. The following malformations were most frequently reported:

米国添付文書 (2015年7月改訂版)				欧州添付文書 (2016年1月改訂版)			
	only			<ul style="list-style-type: none"> Abnormalities of the ear (e.g. abnormally formed or absent external/middle ear), external auditory canal atresia; Congenital heart disease such as atrial and ventricular septal defects; Facial malformations such as cleft lip, cleft palate, micrognathia and hypertelorism of the orbits; Abnormalities of the eye (e.g. coloboma); Malformations of the fingers (e.g. polydactyly, syndactyly); Tracheo-Oesophageal malformations (e.g. oesophageal atresia); Nervous system malformations such as spina bifida; Renal abnormalities. <p>In addition there have been isolated reports of the following malformations:</p> <ul style="list-style-type: none"> Microphthalmia; congenital choroid plexus cyst; septum pellucidum agenesis; olfactory nerve agenesis. <p>Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>Mycophenolate mofetil has been shown to be excreted in the milk of</p>			
	<ul style="list-style-type: none"> Injection Implant 						
OR							
Option 3	Barrier Methods choose 1		Barrier Methods choose 1				
Choose One Barrier Method from each column (must choose two methods)	<ul style="list-style-type: none"> Diaphragm with spermicide Cervical cap with spermicide Contraceptive sponge 	AND	<ul style="list-style-type: none"> Male condom Female condom 				
<p>Pregnancy Planning</p> <p>For patients who are considering pregnancy, consider alternative immunosuppressants with less potential for embryofetal toxicity. Risks and benefits of CellCept should be discussed with the patient.</p> <p>Information for Patients</p> <p>See Medication Guide</p> <ul style="list-style-type: none"> Inform females of reproductive potential that use of CellCept during 							

米国添付文書 (2015年7月改訂版)	欧州添付文書 (2016年1月改訂版)
<p>pregnancy is associated with an increased risk of first trimester pregnancy loss and an increased risk of congenital malformations, and advise them as to the appropriate steps to manage these risks, including that they must use acceptable contraception (see WARNINGS: Embryofetal Toxicity, PRECAUTIONS: Pregnancy Exposure Prevention and Planning).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discuss pregnancy testing, pregnancy prevention and planning with females of reproductive potential. In the event of a positive pregnancy test, females should be counseled with regard to whether the maternal benefits of mycophenolate treatment may outweigh the risks to the fetus in certain situations. • Females of reproductive potential must use acceptable birth control during entire CellCept therapy and for 6 weeks after stopping CellCept, unless the patient chooses to avoid heterosexual intercourse completely (abstinence) (see PRECAUTIONS: Pregnancy Exposure Prevention and Planning, Table 8). • For patients who are considering pregnancy, discuss appropriate alternative immunosuppressants with less potential for embryofetal toxicity. Risks and benefits of CellCept should be discussed with the patient. • Advise patients that they should not breastfeed during CellCept therapy. <p>Pregnancy Pregnancy Category D. See WARNINGS section.</p>	<p>lactating rats. It is not known whether this substance is excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions to mycophenolate mofetil in breast-fed infants, CellCept is contraindicated in nursing mothers (see section 4.3).</p>

米国添付文書（2015年7月改訂版）

欧州添付文書（2016年1月改訂版）

Use of MMF during pregnancy is associated with an increased risk of first trimester pregnancy loss and an increased risk of congenital malformations, especially external ear and other facial abnormalities including cleft lip and palate, and anomalies of the distal limbs, heart, esophagus, kidney, and nervous system. In animal studies, congenital malformations and pregnancy loss occurred when pregnant rats and rabbits received mycophenolic acid at dose multiples similar to and less than clinical doses. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

Risks and benefits of CellCept should be discussed with the patient. When appropriate, consider alternative immunosuppressants with less potential for embryofetal toxicity. In certain situations, the patient and her healthcare practitioner may decide that the maternal benefits outweigh the risks to the fetus. For those females using CellCept at any time during pregnancy and those becoming pregnant within 6 weeks of discontinuing therapy, the healthcare practitioner should report the pregnancy to the Mycophenolate Pregnancy Registry (1-800-617-8191). The healthcare practitioner should strongly encourage the patient to enroll in the pregnancy registry. The information provided to the registry will help the

米国添付文書（2015年7月改訂版）	欧州添付文書（2016年1月改訂版）
<p>healthcare community better understand the effects of mycophenolate in pregnancy.</p> <p>In the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR), there were data on 33 MMF-exposed pregnancies in 24 transplant patients; there were 15 spontaneous abortions (45%) and 18 live-born infants. Four of these 18 infants had structural malformations (22%). In postmarketing data (collected 1995-2007) on 77 females exposed to systemic MMF during pregnancy, 25 had spontaneous abortions and 14 had a malformed infant or fetus. Six of 14 malformed offspring had ear abnormalities. Because these postmarketing data are reported voluntarily, it is not always possible to reliably estimate the frequency of particular adverse outcomes. These malformations are similar to findings in animal reproductive toxicology studies. For comparison, the background rate for congenital anomalies in the United States is about 3%, and NTPR data show a rate of 4-5% among babies born to organ transplant patients using other immunosuppressive drugs.</p> <p>Nursing Mothers</p> <p>Studies in rats treated with mycophenolate mofetil have shown mycophenolic acid to be excreted in milk. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in</p>	

米国添付文書（2015年7月改訂版）	欧州添付文書（2016年1月改訂版）
<p>nursing infants from mycophenolate mofetil, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.</p>	
<p>ADVERSE REACTIONS Postmarketing Experience Congenital Disorders: Embryofetal Toxicity: Congenital malformations, including ear, facial, cardiac and nervous system malformations and an increased incidence of first trimester pregnancy loss have been reported following exposure to mycophenolate mofetil during pregnancy (see PRECAUTIONS: Pregnancy).</p>	<p>4.8 Undesirable effects Pregnancy, puerperium and perinatal conditions Cases of spontaneous abortions have been reported in patients exposed to mycophenolate mofetil, mainly in the first trimester, see section 4.6.</p>
<p>Pregnancy In animal reproductive toxicology studies, there were increased rates of fetal resorptions and malformations in the absence of maternal toxicity. Female rats and rabbits received mycophenolate mofetil (MMF) doses equivalent to 0.02 to 0.9 times the recommended human dose for renal and cardiac transplant patients, based on body surface area conversions. In rat offspring, malformations included anophthalmia, agnathia, and hydrocephaly. In rabbit offspring, malformations included ectopia cordis, ectopic kidneys, diaphragmatic hernia, and umbilical hernia.</p>	<p>5.3 Preclinical safety data Two genotoxicity assays (in vitro mouse lymphoma assay and in vivo mouse bone marrow micronucleus test) showed a potential of mycophenolate mofetil to cause chromosomal aberrations. These effects can be related to the pharmacodynamic mode of action, i.e. inhibition of nucleotide synthesis in sensitive cells. Other in vitro tests for detection of gene mutation did not demonstrate genotoxic activity. Mycophenolate mofetil had no effect on fertility of male rats at oral doses up to 20 mg/kg/day. The systemic exposure at this dose represents 2 – 3 times the clinical exposure at the recommended clinical dose of 2 g/day in</p>

米国添付文書 (2015 年 7 月改訂版)	欧州添付文書 (2016 年 1 月改訂版)
	<p>renal transplant patients and 1.3 – 2 times the clinical exposure at the recommended clinical dose of 3 g/day in cardiac transplant patients. In a female fertility and reproduction study conducted in rats, oral doses of 4.5 mg/kg/day caused malformations (including anophthalmia, agnathia, and hydrocephaly) in the first generation offspring in the absence of maternal toxicity. The systemic exposure at this dose was approximately 0.5 times the clinical exposure at the recommended clinical dose of 2 g/day for renal transplant patients and approximately 0.3 times the clinical exposure at the recommended clinical dose of 3 g/day for cardiac transplant patients. No effects on fertility or reproductive parameters were evident in the dams or in the subsequent generation.</p> <p>In teratology studies in rats and rabbits, foetal resorptions and malformations occurred in rats at 6 mg/kg/day (including anophthalmia, agnathia, and hydrocephaly) and in rabbits at 90 mg/kg/day (including cardiovascular and renal anomalies, such as ectopia cordis and ectopic kidneys, and diaphragmatic and umbilical hernia), in the absence of maternal toxicity. The systemic exposure at these levels is approximately equivalent to or less than 0.5 times the clinical exposure at the recommended clinical dose of 2 g/day for renal transplant patients and approximately 0.3 times the clinical exposure at the recommended clinical dose of 3 g/day for cardiac transplant patients (see section 4.6).</p>

【改訂案】 ミコフェノール酸 モフェチル

下線部追記、取消線部削除

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）</p>	<p>【警告】</p> <p><u>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、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。（「重要な基本的注意」の項参照）</u></p> <p><u>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。</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>

*：改訂通知では、「妊娠検査を行うなど」から「問診、妊娠検査を行うなどにより」に変更

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、使用すること。</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、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。</p> <p>2) ~3) 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、使用すること。</u>（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>1) 本剤は催奇形性が報告されている<u>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) 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。</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、<u>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。</u>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、<u>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。</u>（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(3) 略</p> <p>【主要文献】</p> <p>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、<u>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。</u>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】</p> <p>1)～44) 略</p> <p>45) Hoeltzenbein M, et al. : Am J Med Genet PartA 158A:588 (2012)</p> <p>46) Coscia LA, et al. :Clin Transpl:103 (2009)</p>