

1

免疫抑制剤の妊婦等に関する 禁忌の見直しについて

1. はじめに

妊娠中に医薬品を使用する場合、母体への影響だけでなく胎児への影響について十分注意が必要です。一方で、医薬品の使用によるリスクを過剰に心配し、医師等が必要な薬物治療を控えてしまったり、患者本人が自己判断により服薬を中止したりすることで、母体の健康状態が悪化し、かえって胎児に悪影響を及ぼすおそれもあります。また、慢性疾患により、医薬品を使用していることを理由に最初から妊娠をあきらめてしまう例もみられます。

妊婦が医薬品を服用した場合の胎児への影響については、各医薬品の添付文書に記載された情報が必ずしも十分ではないことから、厚生労働省の「妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業」により、平成17年10月に国立成育医療研究センター内に「妊娠と薬情報センター」（以下「センター」という。）が設置されました。

センターでは、医薬品が胎児へ与える影響など最新のエビデンスを収集・評価するとともに、その情報に基づいて、妊婦あるいは妊娠を希望している女性の相談に応じる業務を実施しています。さらに相談者を対象として妊娠結果の調査を行い、新たなエビデンスを確立する調査業務も併せて行っています。

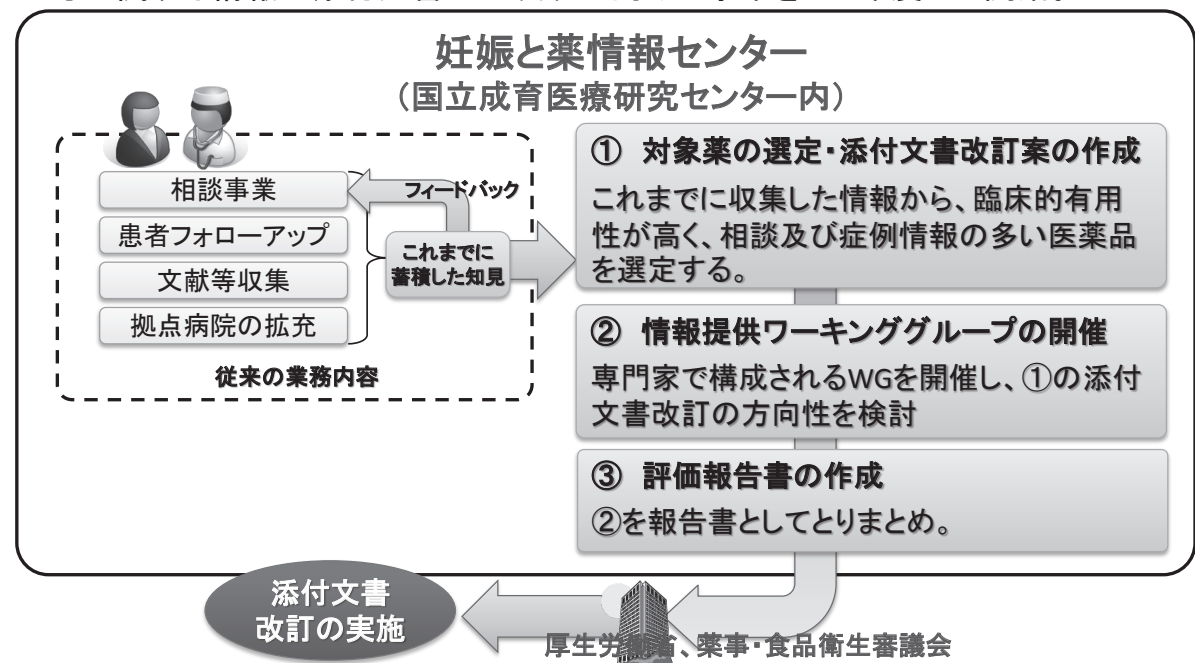
また、平成28年度からはこれまでにセンターに集積された情報の整理・評価を行い、妊婦等への医薬品投与に関する情報の添付文書への反映を推進する取組を行っています。本取組では、添付文書の改訂案を検討するため、センターの専門家によるワーキンググループ（以下「WG」という。）を設置し、候補医薬品を選定のうえ、これまでの集積情報の整理・評価を行い、当該医薬品の添付文書の改訂案を報告書として取りまとめることとされています（図1）。

今般、免疫抑制剤3剤についてWGで検討を行った結果に基づき、添付文書の改訂を実施しましたので、その内容を紹介します。

図1 妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業

妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業

➤妊娠と薬情報センター内に、添付文書の改訂案を検討するためのワーキンググループを設置し、これまでの集積情報の整理・評価を行い、妊産婦・授乳婦への投与に関する情報の添付文書への反映に向けた事業をH28年度から開始。



2. WGでの検討内容について

	成分名	販売名（会社名）
成分名 販売名（会社名）	①タクロリムス水和物 ②シクロスポリン ③アザチオプリン	①プログラフカプセル 0.5mg（アステラス製薬株式会社）他 ②サンディミュン点滴静注用 250mg（ノバルティスファーマ株式会社）他 ③イムラン錠 50mg（アスペンジャパン株式会社）他
薬効分類等	他に分類されない代謝性医薬品	
効能・効果	臓器移植における拒絶反応の抑制 他	

免疫抑制剤3剤（タクロリムス水和物、シクロスポリン、アザチオプリン）は動物を用いた試験において催奇形性が認められていることから、添付文書では妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とされています。

これに対し、免疫抑制剤による臓器移植患者の長期予後の改善や、免疫抑制剤の併用による自己免疫疾患の治療成績の向上等に伴い、妊娠中の患者における治療継続が課題となっており、免疫抑制剤3剤に関するセンターへの相談件数は295件（平成17年10月以降）に上るなど、医療上の必要性が指摘されています。

WGは、これらの状況を踏まえ、国内外の安全性情報の評価・分析を行い、免疫抑制剤3剤の添付文書における妊婦等への注意喚起について見直しを検討し、報告書を取りまとめました。

WGでの評価・分析の結果、以下の理由により、免疫抑制剤3剤において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対し、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旨注意喚起した上で、禁忌を解除することが適当との結果が得られました。

また、アザチオプリンについては、非臨床試験において催奇形性に加えて遺伝毒性が認められていることから、妊娠する可能性のある女性又はパートナーが妊娠する可能性のある男性に対する本薬投与中の妊娠に関する注意喚起が必要と判断されました。

- (1) 動物試験では、過去に催奇形性が報告されているが、センターで網羅的に収集し、評価した海外の疫学研究の結果では、免疫抑制剤を投与された妊婦において胎児の先天奇形の発生率が有意に上昇したという報告はないこと。
- (2) 国内外のガイドライン等において、妊娠中であっても使用可能な医薬品とされていること。
- (3) 海外の添付文書において、妊婦への投与は基本的に禁忌とされておらず、胎盤への移行が認められていること等から潜在的有益性が胎児への潜在的危険性を上回る場合にのみ投与できるとされていること。
- (4) アザチオプリンについては、非臨床試験において遺伝毒性が認められていること。

なお、現行「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項には非臨床試験で認められた催奇形性等のデータを記載しておりましたが、最新の知見に基づき、臨床使用における妊娠転帰、児への影響等のデータを追記することが適切と判断されました。

3. 免疫抑制剤の妊婦等に関する禁忌の見直しについて

今般、WGでの検討内容及びPMDAの添付文書の改訂案を踏まえ、平成30年6月26日の第3回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会にて添付文書の改訂について審議を行いました。

厚生労働省では、本調査会での審議を踏まえて、同年7月10日に免疫抑制剤3剤について添付文書の改訂指示通知を発出しました。改訂の概要は以下の通りです。

- (1) 「禁忌」の項から「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を削除する。
- (2) 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において「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」旨を追記する。
- (3) 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、妊娠転帰、児への影響等の臨床データを追記する。
- (4) (アザチオプリンのみ)「重要な基本的注意」の項の避妊に関する記載を削除し、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」において、投与期間中の妊娠を可能な限り避けさせることが望ましいこと、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本薬が有するリスクを説明する旨を追記する。

4. おわりに

今回の添付文書の改訂は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対し、一律禁止とされていた免疫抑制剤の服用を、無条件に行えるようにするものではなく、免疫抑制剤を処方する医師が患者の疾患の状態等を十分に観察し、治療上の有益性及び危険性を十分勘案した上で、投与の可否を慎重に判断していただく必要があります。医療関係者は、今回の改訂の主旨をご理解いただくとともに、引き続き、

本剤の適正使用にご協力をお願いいたします。

5. 参考情報

○平成30年度第3回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000213222.html>

○「使用上の注意」の改訂について（薬生安発0710第1号 平成30年7月10日付）

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000331161.pdf>