

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）の 妊婦等に対する禁忌の見直しについて

平成30年6月26日

医薬安全対策課

1. 経緯

- (1) 厚生労働省の委託事業として、国立成育医療研究センターでは「妊娠と薬情報センター」事業を実施し、妊婦等の服薬についての相談業務を提供している。また、平成28年度から、当該センターに蓄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る。
- (2) 近年、免疫抑制剤による臓器移植患者の長期予後の改善等に伴い、妊娠可能年齢の患者の妊娠中における治療継続が課題となっており、当該センターでの相談件数も当該免疫抑制剤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）関係で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る。
- (3) これらの状況も踏まえ、当該センターの専門家によるワーキンググループ（WG）により、国内外の安全性情報の評価・分析に基づき、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が検討され、報告書がとりまとめられた。

2. 妊娠と薬情報センターのWGでの検討内容

- (1) WGでの評価・分析により、当該免疫抑制剤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た。
 - 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。
 - 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。
 - 欧米等6ヶ国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、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。
- (2) WGでの検討を基に、PMDAから添付文書改訂案（別紙1～3）が提案されている。
 - 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する禁忌を解除する。
 - 「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の注意喚起を記載する。

3. 安全対策調査会の論点

以上の報告を踏まえ、当該免疫抑制剤3剤について、別紙1～3のとおり添付文書の改訂を行い、製造販売業者に対して指示してよいか、また、本改訂に伴い、どのような注意喚起が必要か、についてご審議いただきたい。

【改訂案】タクロリムス水和物（経口剤、注射剤）

下線は変更箇所

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><u>(4) 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）</u></p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1) ～ (3) (略)</p> <p>(削除)</p>
<p>【使用上の注意】</p> <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦等：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。[動物実験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている³⁾。]</p> <p>(2) (略)</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。[動物実験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている³⁾。ヒトで胎盤を通過することが報告されている⁴⁾。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害）の報告がある⁵⁾⁶⁾。]</p> <p>(2) (略)</p>
<p>【主要文献】</p> <p>1) ～3) (略)</p> <p>(新設)</p> <p>26) <u>Jain A. et al. : Transplantation 64 (4) : 559, 1997</u></p> <p>4) ～25) (略)</p> <p>27) ～97) (略)</p>	<p>【主要文献】</p> <p>1) ～3) (略)</p> <p>4) <u>Zheng S et al. : Br J Clin Pharmacol. 76 (6) : 988, 2013</u></p> <p>5) <u>Coscia LA et al. : Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 28 (8) : 1174, 2014</u></p> <p>6) <u>Jain A. et al. : Transplantation 64 (4) : 559, 1997</u></p> <p>7) ～28) (略)</p> <p>29) ～99) (略)</p>

※当該改訂案の主要文献番号は、プログラフカプセル 0.5mg、同カプセル 1mg の添付文書の記載を示す。

【改訂案】タクロリムス水和物（軟膏剤）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>〔禁忌（次の場合には使用しないこと）〕</p> <p>(1) ～ (3) (略)</p> <p><u>(4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項参照）</u></p> <p><u>(5) ～ (7) (略)</u></p>	<p>〔禁忌（次の場合には使用しないこと）〕</p> <p>(1) ～ (3) (略)</p> <p>(削除)</p> <p><u>(4) ～ (6) (略)</u></p>
<p>〔使用上の注意〕</p> <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への使用</p> <p>(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。〔動物実験（ウサギ、経口投与）で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある。〕</p> <p>(2) (略)</p>	<p>〔使用上の注意〕</p> <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への使用</p> <p>(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある女性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使用すること。〔動物実験（ウサギ、経口投与）で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある¹⁾。ヒト（経口投与）で胎盤を通過することが報告されている²⁾。〕</p> <p>(2) (略)</p>
<p>〔主要文献〕</p> <p>(新設)</p> <p><u>1) ～14) (略)</u></p>	<p>〔主要文献〕</p> <p><u>1) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 26 (3) : 969, 1992</u></p> <p><u>2) Zheng S et al. : Br J Clin Pharmacol. 76 (6) : 988, 2013</u></p> <p><u>3) ～16) (略)</u></p>

※当該改訂案の「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項番号及び主要文献番号は、軟膏 0.1%の添付文書の記載を示す。

【改訂案】タクロリムス水和物（点眼剤）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1) ~ (2) (略)</p> <p><u>(3) 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）</u></p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1) ~ (2) (略)</p> <p>(削除)</p>
<p>【使用上の注意】</p> <p>4.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。<u>〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ウサギ、経口投与）で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある。〕</u></p> <p>(2) (略)</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>4.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女性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>〔動物実験（ウサギ、経口投与）で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある¹⁾。ヒト（経口投与）で胎盤を通過することが報告されている²⁾。〕</u></p> <p>(2) (略)</p>
<p>【主要文献】</p> <p>(新設)</p> <p>1) ~7) (略)</p>	<p>【主要文献】</p> <p>1) <u>Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 26, 969, 1992</u></p> <p>2) <u>Zheng S et al. : Br J Clin Pharmacol. 76, 988, 2013</u></p> <p>3) ~9) (略)</p>

別紙 2

【改訂案】シクロスポリン（経口剤、注射剤）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1. (略)</p> <p>2. <u>妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</u></p> <p>3.、4. (略)</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1. (略)</p> <p>(削除)</p> <p>2.、3. (略)</p>
<p>【使用上の注意】</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) <u>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。</u> 〔動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕</p> <p>(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) <u>妊婦又は妊娠している可能性のある女性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>〔動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。ヒトで胎盤を通過することが報告されている³⁾⁶⁾。妊娠中に本剤を投与された女性において、<u>早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形）の報告がある⁷⁾。</u>〕</p> <p>(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕</p>
<p>【主要文献】</p> <p>1) ～2) (略)</p> <p>(新設)</p> <p>3) ～16) (略)</p>	<p>【主要文献】</p> <p>1) ～2) (略)</p> <p>3) <u>Baxi LV et al. : Am J Obstet Gynecol. 169(1), 33, 1993</u></p> <p>4) <u>Burrows DA et al. : Obstet Gynecol. 72(3), 459, 1988</u></p> <p>5) <u>Lowenstein BR et al. : Am J Obstet Gynecol. 158(3), 589, 1988</u></p> <p>6) <u>Flechner SM et al. : Am J Kidney Dis. 5(1), 60, 1985</u></p> <p>7) <u>Coscia LA et al. : Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 28(8), 1174, 2014</u></p> <p>8) ～21) (略)</p>

【改訂案】シクロスポリン（点眼剤）

下線は変更箇所

u003c/pu003e

現行	改訂案
<p>〔使用上の注意〕</p> <p>4. 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<u>婦人</u>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>妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット：経口）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。</u>〕</p> <p>2) (略)</p>	<p>〔使用上の注意〕</p> <p>4. 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<u>女性</u>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。〔動物実験（ラット：経口）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。<u>ヒト（経口投与）で胎盤を通過することが報告されている¹⁾⁴⁾。</u>〕</p> <p>2) (略)</p>
<p><主要文献> (新設)</p> <p>1) ~6) (略)</p>	<p><主要文献></p> <p>1) <u>Baxi LV et al. : Am J Obstet Gynecol. 169, 33 (1993)</u></p> <p>2) <u>Burrows DA et al. : Obstet Gynecol. 72, 459 (1988)</u></p> <p>3) <u>Lowenstein BR et al. : Am J Obstet Gynecol. 158, 589 (1988)</u></p> <p>4) <u>Flechner SM et al. : Am J Kidney Dis. 5, 60 (1985)</u></p> <p>5) ~10) (略)</p>

【改訂案】アザチオプリン

下線は変更箇所

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) <u>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人</u> [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p>	<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) ~ (3) (略)</p> <p>(削除)</p>
<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) ~ (5) (略)</p> <p>(6) <u>本剤投与中の患者において、リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告がある。また、動物実験(ウサギ、ラット、マウス)で催奇形性作用が報告されている^{1)~3)}ので、本剤投与中の患者には男女共に避妊を行わせること。(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</u></p> <p>(7)、(8) (略)</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) <u>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。</u> [リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告がある。本剤を妊娠期間中に投与された婦人(特に副腎皮質ステロイドを併用した場合)において、早産及び低出生体重児の出産が報告されている。両親のいずれかへの本剤投与に引き続き、自然流産が発現したという報告もある。また、動物実験(ウサギ、ラット、マウス)で催奇形性作用が報告されている^{1)~3)}。]</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) ~ (5) (略)</p> <p>(削除)</p> <p>(6)、(7) (略)</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) <u>妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。妊娠する可能性のある女性には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中の妊娠を避けさせることが望ましい。</u> [ヒトで胎盤を通過することが報告されている¹⁾。リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告、<u>出生した児で先天奇形、血球数の減少、免疫担当細胞数の減少が認められたとの報告がある^{1)~4)}。</u>本剤を妊娠期間中に投与された女性(特に副腎皮質ステロイドを併用した場合)において、早産及び低出生体重児の出産が報告されている。両親のいずれかへの本剤投与に引き続き、自然流産が発現したという報告もある。また、</p>

<p>(新設)</p> <p>(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳婦の投与に関する安全性は確立していない。]</p>	<p>動物実験（ウサギ、ラット、マウス）で催奇形性が報告されている^{5)~7)}。]</p> <p>(2) パートナーが妊娠する可能性のある男性に投与する場合には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中はパートナーの妊娠を避けさせることが望ましい。[細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス、ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている^{8)~10)}。]</p> <p>(3) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳婦の投与に関する安全性は確立していない。]</p>
<p>【主要文献】 (新設)</p> <p>1) ~3) (略) (新設)</p> <p>4) ~29) (略)</p>	<p>【主要文献】</p> <p>1) <u>Jharap B, et al. : Gut, 63, 451-457 (2014)</u></p> <p>2) <u>Cleary BJ, et al. : Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 85, 647-654 (2009)</u></p> <p>3) <u>DeWitte DB, et al. : J Pediatr, 105, 625-628 (1984)</u></p> <p>4) <u>Ono E, et al. : Am J Transplant, 15, 1654-1665 (2015)</u></p> <p>5) ~7) (略)</p> <p>8) <u>Speck WT, et al. : Cancer Res, 36, 108-109 (1976)</u></p> <p>9) <u>Henderson L, et al. : Mutat Res, 291, 79-85 (1993)</u></p> <p>10) <u>van Went GF. : Mutat Res, 68, 153-162 (1979)</u></p> <p>11) ~36) (略)</p>