

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 生殖能を有する者に対する医薬品の適正使用に関する情報提供のあり方の研究
(英語) Research on how to properly provide patients who have reproductive potential with drug information about contraception.

研究開発実施期間: 平成31年4月1日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 鈴木 直
(英語) Nao Suzuki

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 聖マリアンナ医科大学・医学部産婦人科学・鈴木直
(英語) Professor and Chair, Department of Obstetrics and Gynecology St. Marianna University School of Medicine

II 研究開発の概要

「生殖能を有する者に対する医薬品の適正使用に関する情報提供のあり方」—小児・AYA 世代がん患者に対するがん・生殖医療におけるプレコンセプションケア (男性を含めて):

がん治療の晩期合併症の一つである生殖機能低下や喪失 (妊孕能低下や喪失) は、将来自分の子供を授かることができない可能性が想定されることから若年のがんサバイバーにとって重要な問題となり、海外ではがん治療開始前に配偶子の凍結等による妊孕性温存を選択するがん患者が増加している (Donnez J et al. Fertility Preservation in Women. N Engl J Med 2017; 377: 1657-65.)。特に、アルキル化剤や白金製剤を含む化学療法や放射線照射による性腺毒性によって、女性においては残存する原始卵胞の数が減少し、治療後に早期に閉経が発来し妊孕能が喪失する場合がある。また、男性においても精子数の減少による生殖機能が喪失する場合がある。医療の進歩と共に生存率が改善された現状においては、がんサバイバーシップ向上を志向して、可能であれば、可能な限りがん治療開始前に妊孕能温存に関する情報をがん患者とその家族に提供する必要性がある。生命を脅かす「がん」に対する治療と、生命を育む「生殖」医療との相反した両面を併せ持つ「がん・生殖医療」と一般不妊治療との大きな違いは、対象ががん患者である事から、何よりもがん治療を優先とする中で、いかに患者あるいはその家族の自己決定を促すことができるか (子どもをもたない選択に関しても) が重要となる。なお、がん・生殖医療は、がん患者の診断・治療・生存状態を鑑み、個々の患者の生殖能力に関わる選択肢、意思および目標に関する問題を検討する生物医学、社会科学を橋渡しする学際的な一つの医療分野であると定義される (日

本・がん生殖医療学会)。

がん・生殖医療においては、がん治療医と生殖医療を専門とする医師との間の、密な医療連携が必須となる。一般不妊治療との大きな違いは、対象患者ががん患者であることから、何よりもがん治療を優先とすることが最重要課題となり、原疾患の進行の程度や患者の全身状態によっては患者が妊孕性温存をあきらめざるを得ない場合がある。がん治療開始までの限られた時間の中で、患者あるいはその家族に対して、いかに意思決定を促すことができるか(子どもを授からないという選択に関しても)が重要である。女性がん患者に対するアルキル化剤や白金製剤等による化学療法は、卵胞とその周囲結合組織や血管に影響を与え、原始卵胞の数が減少することによって卵巣機能が障害されるため、稀発月経や無月経などの卵巣機能不全が生じ、その発症頻度は20-100%と報告されている(Bines J, et al. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14: 1718-29.)。特に女性の場合、出生後に新しい原始卵胞が産生されず、年齢を重ねるごとに原始卵胞数が減少するため、妊孕性は卵巣内の原始卵胞数に依存することになる(卵巣予備能)。ヒトの原始卵胞から一次卵胞までの成熟には120日を超える期間が必要であると考えられている(Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. Hum Reprod 1986; 1: 81-7.、Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypothesis. Endocr. Rev 1996; 17:121-55.)。一方、精子形成サイクル全体が完了するまでの期間は、約90日(精子産生60~75日 + 精巣上体への移動10~14日を加えた期間)であると考えられている(Meistrich ML. Male gonadal toxicity. Pediatr Blood Cancer 2009; 53: 261-6.、Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypothesis. Endocr. Rev 1996; 17:121-55.)。

男性がん患者に対するアルキル化剤や白金製剤による化学療法は、性腺へ障害を与えることがある。精巣内の精子は、性発達の段階に関わらず化学療法の影響を受けやすく、なかでも分裂中の精原細胞が最も化学療法に対する感受性が高いと。化学療法開始から1ヶ月で精子成熟過程が障害され、その結果急速に精子数が減少し(Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. Fertility and sterility 2013; 100: 1180-6.)、治療から約2-3ヶ月経過すると精子濃度、運動率、正常形態率はともに低下する。ただし、障害が軽度であれば1-3年かけて回復すると考えられている(Meistrich ML. Male gonadal toxicity. Pediatr Blood Cancer 2009; 53: 261-6.、Gandini L, et al. Effect of chemo- or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. Hum Reprod 2006; 21: 2882-9.)。精子形成の後期にはDNA修復機序が減弱化するため、分化経路に進んだ細胞は、DNAが受けた損傷を修復できない場合が多く、完全なアポトーシスを起こす能力もないことが多い。したがって、射精された精子には重大なゲノム損傷が生じており、理論上、受精時に生成された胚に伝達される可能性がある(Choy JT, Brannigan RE. The determination of reproductive safety in men during and after cancer treatment. Fertility and Sterility 2013; 100: 1187-91.)。

挙児希望を有する小児・AYA世代がん患者に対しては、がん治療を優先しつつもがん治療開始前に妊孕性温存療法が提供される。また、まずはがん治療を開始しその後の追加治療開始あるいは経過観察開始前に、妊孕性温存療法が施行される場合がある。さらに、がん治療後に妊孕性温存を施行せざるを得ないケースも存在し、抗がん薬による配偶子に対する影響が懸念される。すなわち、妊孕性温存療法施行の有無に関わらず、小児・AYA世代がん患者は、がん治療終了後の早期に挙児を得ることが可能な場合がある。がん・生殖医療においては、抗がん薬による治療や放射線治療の配偶子に対する影響を排除した後に、がん治療後いつから妊娠成立を目指すことが可能になるのかが課題となる。すなわち、治療終了後に、「どのぐらいの期間をあげれば、抗がん薬による先天異常発生の可能性を可能な限り少なくして、妊娠成立トライすることができるのか、遺伝毒性を有する医薬品投与後のプレコンセプションケア(男性も含めて)が臨床的疑問になる。

遺伝毒性とは、「外来性の化学物質や物理化学的要因、もしくは内因性の生理的要因などによりDNAや染色体、あるいはそれらと関連するタンパク質が作用を受け、その結果、細胞のDNAや染色体の構造や量を変化させる性

質（事象）をいう。遺伝毒性は他の毒性と異なり、それ自体に毒性の実態はない。肝毒性、神経毒性、発がん性などは症状や病変として認識できるが、遺伝毒性自体の症状や病変はない。体細胞にこれら事象が起これば、がん化の引き金となり、生殖細胞に起これば次世代につながる遺伝病の原因となりうる。従って遺伝毒性とはそれら疾患を引き起こす潜在的性質（メカニズム）の一つであり、その性質は一般的に遺伝毒性試験によって評価される。直接的に物質と DNA との相互作用を測定し、評価することもあるが、相互作用の結果に生じた DNA 損傷、DNA 損傷応答、DNA 修復反応、遺伝子突然変異、染色体異常などを測定して調べることが一般的である。遺伝毒性とは別の言葉として変異原性がある」と国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター変異遺伝部の web site に定義されている（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター変異遺伝部 <https://www.nihs.go.jp/dgm/genotoxicitytest2R.html>。）。本邦の生産年齢人口は、少子高齢化の進行によって 1995 年をピークに減少し、総人口も 2008 年から減少に転じており（平成 30 年版情報通信白書：総務省 <https://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/ja/h30/pdf/index.html>）、内閣府により少子化対策が取り組まれている。一方で、医薬品は年々増加しており、生殖可能な患者等への医薬品使用が胚胎児又は次世代に及ぼす影響の検討は益々重要となっている。当該影響を回避するためには、医療従事者が患者等に避妊等の対応を適切に教育する必要がある。2019 年 5 月には米国食品医薬品局 (FDA) から “Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry” が公表されたが、本邦には該当する指針はない。FDA ガイダンスの目的は、腫瘍用薬の生殖発生毒性の評価（主に胚・胎児発生 (EFD) への影響）において申請者の一助となること、ならびに胚・胎児発生に対する潜在的リスクを最小限に抑えるため、治療中止後の避妊期間に関する添付文書の推奨事項を規定することである。本ガイダンスで検討しているコンセプトは以下のとおりである；① さまざまな種類の医薬品に関する EFD 毒性評価、② 特定の患者集団向けの医薬品に関する EFD 毒性評価、③ 特定の目的の EFD 試験の必要性の評価における遺伝毒性試験及び一般毒性試験の結果など入手可能な情報、生物学的標的の知識、遺伝子組換え動物に関する入手可能なデータの活用、④ 胚・胎児発生に対するリスクを最小限に抑えるための男性患者と女性患者の避妊期間に関するラベル表示の推奨事項。そこで令和元年度に、日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業「生殖能を有する者に対する医薬品の適正使用に関する情報提供のあり方の研究班」では、生殖医療、毒性学及び医薬品の安全対策に精通した専門家の意見を集約して医薬品使用時の避妊に対する考え方に係る指針を作成し、適正使用に対する意識向上に資することを目標とした研究を進めた。そこで、2019 年度は「医薬品使用時の避妊に対する考え方に係る指針」作成に向けて議論を重ねた。

一方、2020 年 2 月に欧州医薬品庁 (EMA) においても、“Response from SWP to CMDh questions regarding Genotoxicity and Contraception” を公表された。EMA は、薬剤性の遺伝性 DNA 損傷が生じるリスクを最小限に抑え、受胎時における配偶子のゲノム完全性を維持するため、遺伝毒性薬の投与中と投与終了後の適切な期間において有効性の高い避妊法を実施するよう患者に指導することが多いことから、適切な避妊期間を判断するため、規制当局と製薬企業から医療従事者と患者に対する明確な指針として本文書を作成した、と報告している。なお、EMA の文書は、① 男性患者において推奨される遺伝毒性薬の投与終了後の避妊期間、② 女性患者において推奨される遺伝毒性薬の投与終了後の避妊期間、③ ①並びに②の推奨は、遺伝毒性を有する抗がん剤にのみ適用されるか、適応症を問わずすべての遺伝毒性物質に適用されるか、に関して概説している。

2021 年現在、本邦には FDA のガイダンスや EMA の指針に該当するものが存在しない。そこで、医薬品等規制調和・評価研究事業「生殖能を有する者に対する医薬品の適正使用に関する情報提供のあり方の研究班 2019-2020（日本医療研究開発機構）」では、生殖医療、毒性学及び医薬品の安全対策に精通した専門家の意見を集約して医薬品使用時の避妊に対する考え方に係る日本版ガイダンスを作成し、適正使用に対する意識向上に資することを目標とした研究を進めてきた。そして、関係各団体（計 22 団体）からのパブリックコメントを参考に、最終稿「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」を完成させた。

医療従事者から患者へと避妊の必要性等を説明しそれにより患者とその家族がリスク等を理解し避妊するようになるためには、リスクを伝える医療従事者のコミュニケーションスキルが問われる。リスクを伝えるコミュニケーションではコミュニケーションの相手を知ることが必須である。すなわち患者とその家族になりえる人々の抗がん剤治療に関する知識の現状を知る必要があった。我々は、20 から 40 歳代のがん治療未経験者を対象とした Web 調査を実施した。調査は（株）ネオマーケティングモニターのうち、がん治療経験のない 20～40 歳代の男女 2000 人を対象とした。調査実施期間は、2021 年 2 月 5 日から 8 日である。認知度として、「抗がん剤」「遺伝毒性」「アルキル化剤」「半減期」「生殖機能」「先天異常」「卵胞」「臨床試験」「妊孕性」「バリア法」の 10 個の用語を設定し、各用語それぞれ見たり聞いたりしたことがあるかという問いに「はい」もしくは「いいえ」で回答してもらった。理解度として、認知度の質問に対して「はい」と回答した者を対象として、その用語の意味を記載するとともに、その意味について「知っていた」もしくは「知らなかった」で回答してもらった。また、「抗がん剤」「遺伝毒性」「生殖機能」「先天異常」「妊孕性」については、SD 法を用いて 10 個のイメージを問うた。がん治療と避妊に関連する項目として、過去 1 年以内のがん検診受診の有無、現在のパートナーの有無、不妊治療の経験の有無の 4 項目を設定した。がん検診、パートナーについては「はい」もしくは「いいえ」、不妊治療については「現在治療中」、「治療経験がある」、「治療経験はない」で回答を求めた。認知している用語数は、全体では 0 個が最も多く、次いで 5 個、4 個であった。男性では 0 個が最も多く次いで 1 個、4 個であるのに対し、女性では 5 個が最も多く次いで 4 個、0 個であった。説明には、女性より男性への説明に留意する必要があると考えられた。理解度は全体で 0 個が最も多く、次いで 4 個であった。これは男女とも同様であり、0 個を最大として 2 個まで下降しその後上昇し 4 個をピークとして再度下降する分布であった。このことから、まったく用語に慣れていない人々が多くコミュニケーションには注意を要すること、しかしある程度用語を理解している人々が存在していることがわかった。用語別では、認知度理解度を順に示すと「抗がん剤」(79.5%、56.9%)、「臨床試験」(58.3%、51.9%)「先天異常」(51.8%、47.6%)「生殖機能」(51.7%、43.9%)であった。一方「半減期」(22.2%、13.6%)「遺伝毒性」(9.2%、6.3%)「妊孕性」(7.2%、5.9%)「バリア法」(6.9%、4.2%)と低く、説明に用語を使用する場合には注意を要する。用語のイメージでは全ての用語で「安全」「感じが悪い」「怖い」「不安」について「どちらともいえない」が 50%以上であった。イメージが確定していないことは説明によってイメージが固まることが考えられ、医療従事者のコミュニケーションスキルによって行動が左右される可能性が高いと考えられた。

Guidance on the Need for Contraception Related to Use of Pharmaceuticals From the Japan Agency for Medical Research and Development Study Group for Providing Information on the Proper Use of Pharmaceuticals in Patients with Reproductive Potential

Background: The U.S. Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) have published guidelines on the use of cancer treatments in young people of reproductive potential. However, no such guideline is available in Japan. Therefore, this project aimed to gather relevant data and draft a respective guidance paper.

Methods: From April 2019 to March 2021, the Study Group for Providing Information on the Proper Use of Pharmaceuticals in Patients with Reproductive Potential at the Japan Agency for Medical Research and Development gathered opinions from experts in reproductive medicine, toxicology, and drug safety measures. The group considered these opinions, the FDA and EMA guidelines, and relevant Japanese guidelines and prepared a guidance paper, which they sent to 19 related organizations for comment.

Results: By November 2020, the draft guidance paper was completed and sent to the related organizations, 17 of which provided a total of 156 comments. The study group finalized the guidance paper in March 2021.

Conclusions: The “Guidance on the Need for Contraception Related to Use of Pharmaceuticals” is expected to help Japanese healthcare professionals provide fertility-related care and advice to childhood, adolescents, and young adults with cancer and their families.