

2024年10月30日

一般社団法人 日本がん・生殖医療学会  
乳癌患者の妊娠・出産と生殖医療に関するガイドライン改訂委員会

## 乳癌患者の妊娠・出産のためのタモキシフェン内服中断、 そして最終投与からの望ましい避妊期間についてのステートメント

近年の晩婚化および初産年齢の高齢化に伴い、挙児希望を有する乳癌患者は増加している。乳癌患者に対するタモキシフェンの投与期間は5年～10年と長期化しており、治療終了時には加齢に伴う妊孕性低下や周産期合併症が懸念されることから、内服を中断し妊娠・出産を試みる事が可能かどうかを検討する必要がある。

下記に示す通り、2023年に初回報告された POSITIVE 試験から、一定期間タモキシフェンを内服したのちに、最長2年として内服を中断して妊娠・出産を試みる場合、短期的な予後への影響はないものと考えられる。一方でタモキシフェン最終投与からの望ましい避妊期間について、従来は発生毒性のみを考慮した3か月とされていたが、2023年に厚生労働省から発生毒性だけでなく遺伝毒性も考慮すべきであると示されたことに従い、タモキシフェンの添付文書における避妊期間は「本剤投与中及び最終投与後9カ月間」に改訂された。

本学会としては、タモキシフェンの内服を中断し自然妊娠を試みたり採卵したりする場合、最終投与からの望ましい避妊期間を、添付文書に従い9か月とすることを推奨する。しかし、タモキシフェン内服前に妊孕性温存療法として採卵され、体外で凍結保存された胚や未受精卵を用いて妊娠を試みる場合は、既に遺伝毒性は回避されているため、最終投与からの望ましい避妊期間は発生毒性のみを考慮し、3か月とすることは許容されると考える。また妊娠・出産後や中断が2年を超えた場合には、速やかにタモキシフェンの内服を再開することを強く推奨する。

がん・生殖医療に携わる医療従事者には、本ステートメントをご理解いただき、正しい医学的な情報に基づいた患者中心とした対話、そして患者・医療従事者間の十分なリスクコミュニケーションのもと、これからも患者の診療に当たっていただきたい。

### ◎ POSITIVE 試験 (IBCSG 48-14/ BIG 8-13; Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer)

妊娠目的に術後内分泌療法を中断する方法の安全性と妊娠評価に関する単群前向き医師主導国際臨床試験。対象は、妊娠を希望する42歳以下のホルモン受容体陽性乳癌患者であり、術後内分泌療法を18～30ヶ月行った後に、3ヶ月のwash out期間を経て妊娠を試み、最長中断期間を2年として内分泌療法を再開する。

本邦からの62人の患者も含めた518人に対する観察期間中央値41か月(3.4年)における初回解析結果が2023年5月に報告<sup>1)</sup>され、乳癌イベント発生率は妊娠のために治療を中断しなかった女性と同等であった(3年乳癌イベント発生率9.2% vs.8.9%)。

妊娠の方法として、胚移植などの生殖補助医療による215人(43%)の妊娠と自然妊娠の両者が含まれる試験であったが、497人中368人(74%)の女性が少なくとも1度の妊娠を経験し、317人(63.8%)が少なくとも1名の生児を得た。350妊娠より365人の生児が誕生しており、妊孕性温存

のちに胚移植を行った患者が妊娠・出産率が最も高かった (OR 2.41[95%CI 1.75-4.95])。

本試験の参加者は 77.4%がタモキシフェンを内服しており、タモキシフェンの代謝産物の半減期の 5 倍である 3 か月を wash-out 期間として試験は実施されているが、児に関する有害事象は低体重 (<2500g) 29 児(7.9%)、先天異常 8 児 (2.2%) であり、一般の頻度と同等であった<sup>1)2)</sup>。サンプルサイズや観察期間を考慮すると結果の外的妥当性に関しては慎重であるべきであるが、タモキシフェン最終投与後 2 年以内の妊娠においての児に関する有害事象の増加はないことが示されている。

#### ◎医薬品投与に関する避妊の必要性等に関するガイダンス(2023 年 3 月 厚生労働省)とタモキシフェンの添付文書改訂

厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課および同局医薬安全対策課から、薬剤投与後の妊娠について、胎児への直接的な発生毒性だけでなく卵胞発育期間中の卵胞への遺伝毒性にも配慮した避妊期間が必要であるとする考え方が示された。

これを受け、タモキシフェン最終投与からの必要な避妊期間として、発生毒性を生じ得る期間(約 3 か月)に加え、原始卵胞から成熟卵胞に至るまでの 180 日間(約 6 か月)を遺伝毒性が生じ得る期間として加え、添付文書は、最終投与からの必要な避妊期間は 9 か月であると改訂された。

#### 参考文献

- 1) Interrupting endocrine therapy to attempt pregnancy after breast cancer. N Engl J Med. 2023 May 4;388(18):1645-1656. doi: 10.1056/NEJMoa2212856.
- 2) Fertility Preservation and Assisted Reproduction in Patients With Breast Cancer Interrupting Adjuvant Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy. J Clin Oncol.2024 Aug 10; 42(23):2822-2832. doi: 10.1200/JCO.23.02292.
- 3) 厚生労働省 [医薬品投与に関する避妊の必要性等に関するガイダンス](#) 2023 年 2 月 16 日