

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information

No. **355**

目次

1. 免疫抑制剤の妊婦等に関する禁忌の見直しについて.....	3
2. 市販直後調査の対象品目一覧.....	7
(参考資料) GPSP省令の改正と製造販売後調査等について	9

この医薬品・医療機器等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用等の情報を基に、医薬品・医療機器等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。医薬品・医療機器等安全性情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) 又は厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/>) から入手可能です。

配信一覧はコチラ



PMDAメディアナビでどこよりも早く安全性情報を入手
できます。

厚生労働省、PMDAからの安全性に関する必須情報をメールで配信
しています。登録いただくと、本情報も発表当日に入手可能です。



登録
は
コ
チ
ラ



平成30年（2018年）8月
厚生労働省医薬・生活衛生局

●連絡先

☎100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課

☎ { 03-3595-2435（直通）
03-5253-1111（内線）2755, 2754, 2756
(Fax) 03-3508-4364

【情報の概要】

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	免疫抑制剤の妊婦等に関する禁忌の見直しについて		厚生労働省では、平成17年10月から国立成育医療研究センターに「妊娠と薬情報センター」を設置し、相談業務及び調査業務を実施しており、平成28年から集積された情報等を踏まえ、添付文書への反映を推進する事業を実施しています。今般、センターの専門家によるワーキンググループとPMDAの検討を踏まえ、平成30年7月10日に免疫抑制剤3剤の使用上の注意を改訂したので、その内容について紹介します。	3
2	市販直後調査の対象品目一覧		平成30年6月末日現在、市販直後調査の対象品目を紹介します。	7
参考資料	GPSP 省令の改正と製造販売後調査等について		厚生労働省とPMDAが構築を進めてきた「MID-NET」が平成30年度から本格運用され、これに先立ち医療情報データベースを利用した際の再審査等に係る資料の信頼性を確保するためにGPSP省令が改正されたのでその内容について紹介します。	9

㊦：緊急安全性情報の配布

㊧：安全性速報の配布

㊨：使用上の注意の改訂

㊩：症例の紹介

厚生労働大臣への副作用等報告は、医薬関係者の業務です。

医師，歯科医師，薬剤師等の医薬関係者は，医薬品，医療機器や再生医療等製品による副作用，感染症，不具合を知ったときは，直接又は当該医薬品等の製造販売業者を通じて厚生労働大臣へ報告してください。

なお，薬局及び医薬品の販売の従事者も医薬関係者として，副作用等を報告することが求められています。

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。

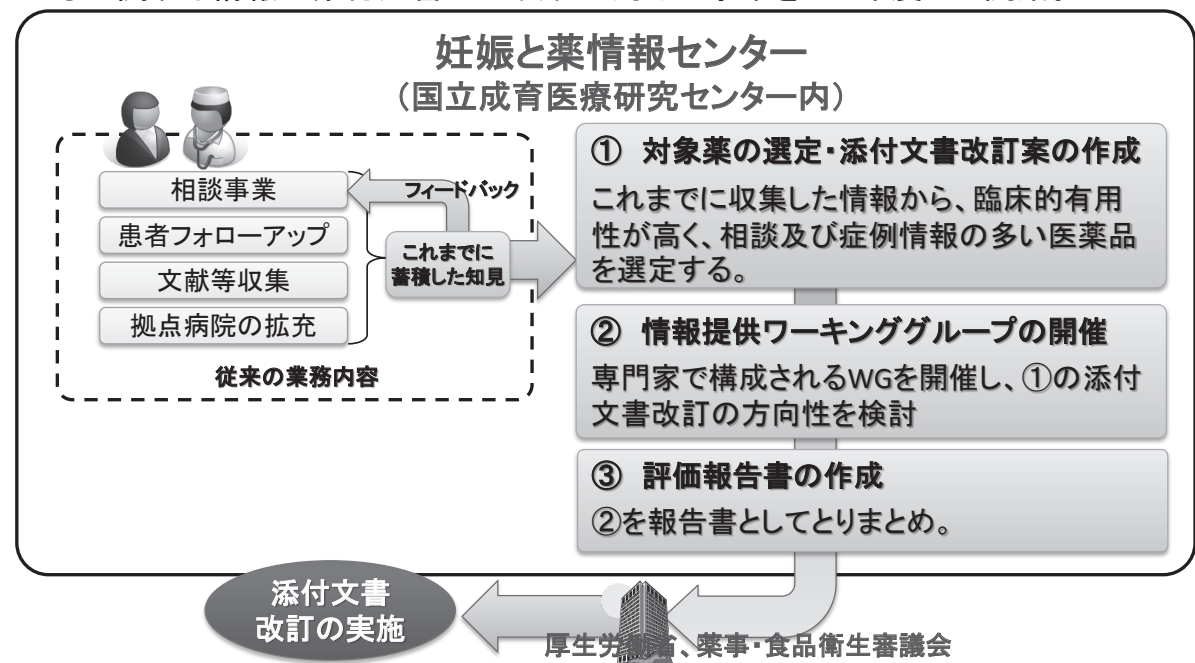
また、平成28年度からはこれまでにセンターに集積された情報の整理・評価を行い、妊婦等への医薬品投与に関する情報の添付文書への反映を推進する取組を行っています。本取組では、添付文書の改訂案を検討するため、センターの専門家によるワーキンググループ（以下「WG」という。）を設置し、候補医薬品を選定のうえ、これまでの集積情報の整理・評価を行い、当該医薬品の添付文書の改訂案を報告書として取りまとめることとされています（図1）。

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>

2

市販直後調査の 対象品目一覧

(平成30年6月末日現在)

◎：平成30年6月1日以降に市販直後調査が開始された品目

	一般名 販売名	製造販売業者名	市販直後調査開始年月日
◎	スギ花粉エキス シダキュアスギ花粉舌下錠2,000JAU, 同花粉舌下錠5,000JAU	鳥居薬品(株)	平成30年6月29日
◎	イブプロフェン L-リシン イブリーフ静注用20mg	千寿製薬(株)	平成30年6月14日
◎	ラサギリンメシル酸塩 アジレクト錠0.5mg, 同錠1mg	武田薬品工業(株)	平成30年6月11日
◎	シロリムス ラバリムスゲル0.2%	ノーベルファーマ(株)	平成30年6月6日
◎	ペマフィブラート バルモディア錠0.1mg	興和(株)	平成30年6月1日
	ミガーラスタット塩酸塩 ガラフォルドカプセル123mg	Amicus Therapeutics(株)	平成30年5月30日
	レテルモビル プレバイミス錠240mg, 同点滴静注240mg	MSD(株)	平成30年5月28日
	メボリズムマブ(遺伝子組換え)* ¹ ヌーカラ皮下注用100mg	グラクソ・スミスクライン(株)	平成30年5月25日
	イピリムマブ(遺伝子組換え) ヤーボイ点滴静注液50mg	ブリストル・マイヤーズ スクイブ(株)	平成30年5月25日
	ニボルマブ(遺伝子組換え) オブジーボ点滴静注20mg, 同点滴静注100mg	小野薬品工業(株)	平成30年5月25日
	A型ボツリヌス毒素* ² ボトックス注用50単位, 同注用100単位	グラクソ・スミスクライン(株)	平成30年5月25日
	トファシチニブクエン酸塩* ³ ゼルヤンツ錠5mg	ファイザー(株)	平成30年5月25日
	エミシズマブ(遺伝子組換え) ヘムライブラ皮下注30mg, 同皮下注60mg, 同皮下注90mg, 同皮下注105mg, 同皮下注150mg	中外製薬(株)	平成30年5月22日
	グセルクマブ(遺伝子組換え) トレムフィア皮下注100mgシリンジ	ヤンセンファーマ(株)	平成30年5月22日
	エボカルセト オルケディア錠1mg, 同錠2mg	協和発酵キリン(株)	平成30年5月22日

ヒドロモルフォン塩酸塩 ナルベイン注 2mg, 同注20mg	第一三共プロファーマ (株)	平成30年 5月16日
ベダキリンフマル酸塩 サチュロ錠100mg	ヤンセンファーマ (株)	平成30年 5月 8日
エゼチミブ/アトルバスタチンカルシウム水和物 アトーゼット配合錠LD, 同配合錠HD	M S D (株)	平成30年 4月23日
デュピルマブ (遺伝子組換え) デュピクセント皮下注300mgシリンジ	サノフィ (株)	平成30年 4月23日
エロビキシバット水和物 ゲーフィス錠 5mg	E A ファーマ (株)	平成30年 4月19日
オラバリブ リムパーザ錠100mg, 同錠150mg	アストラゼネカ (株)	平成30年 4月18日
イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え) ベスボンサ点滴静注用 1mg	ファイザー (株)	平成30年 4月18日
ベンラリズマブ (遺伝子組換え) ファセンラ皮下注30mgシリンジ	アストラゼネカ (株)	平成30年 4月18日
ブレクスピプラゾール レキサルティ錠 1mg, 同錠 2mg	大塚製薬 (株)	平成30年 4月18日
アテゾリズマブ (遺伝子組換え) テセントリク点滴静注1,200mg	中外製薬 (株)	平成30年 4月18日
ロミデプシン イストダックス点滴静注用10mg	セルジーン (株)	平成30年 4月18日
バロキサビル マルボキシル ゾフルーザ錠10mg, 同錠20mg	塩野義製薬 (株)	平成30年 3月14日
アバタセプト (遺伝子組換え) オレンシア点滴静注用250mg ^{*4}	ブリストル・マイヤーズ スクイブ (株)	平成30年 2月23日
サリルマブ (遺伝子組換え) ケブザラ皮下注150mgシリンジ, 同皮下注200mgシリンジ	サノフィ (株)	平成30年 2月 5日
シルデナフィルクエン酸塩 レバチオ懸濁用ドライシロップ900mg	ファイザー (株)	平成30年 1月29日
エソメプラゾールマグネシウム水和物 ネキシウムカプセル10mg, 同カプセル20mg, ネキシウム懸濁用顆粒分包10mg, 同懸濁用顆粒分包20mg	アストラゼネカ (株)	平成30年 1月19日

* 1 : 既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

* 2 : 痙攣性発声障害

* 3 : 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

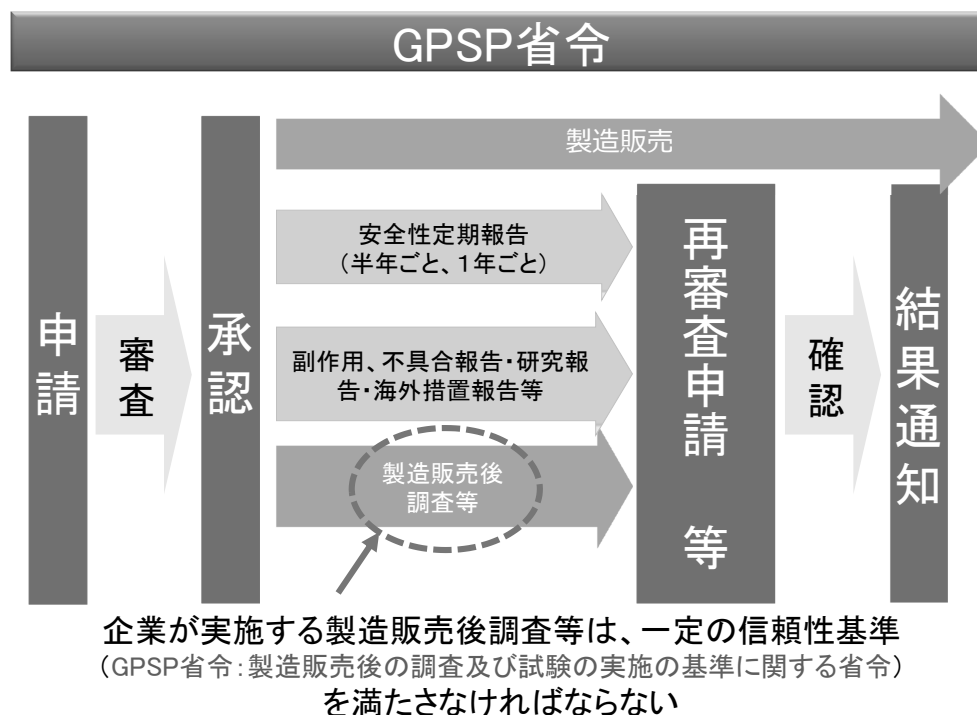
* 4 : 既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

GPSP省令の改正と製造販売後調査等について

1. はじめに

医薬品医療機器等安全性情報No.351で紹介したとおり、厚生労働省とPMDAが構築を進めてきた医療情報データベース「MID-NET」(Medical Information Database NETwork)が、平成30年度より本格運用が開始されました。これに先立ち、医薬品の製造販売後の調査に医療情報データベースを利用した際の再審査及び再評価の申請書に添付する資料の信頼性を確保するため、平成29年10月26日に「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令(平成29年厚生労働省令第116号。以下「改正GPSP省令」という。))が公布され、平成30年4月1日から施行されています。改正GPSP省令では、新たに「製造販売後データベース調査」の定義を設けたほか、「使用成績調査」が医療機関から収集する情報を用いる調査である旨を明確にするための規程の整備等が行われました。

本稿では、改正GPSP省令における製造販売後調査等について紹介します。

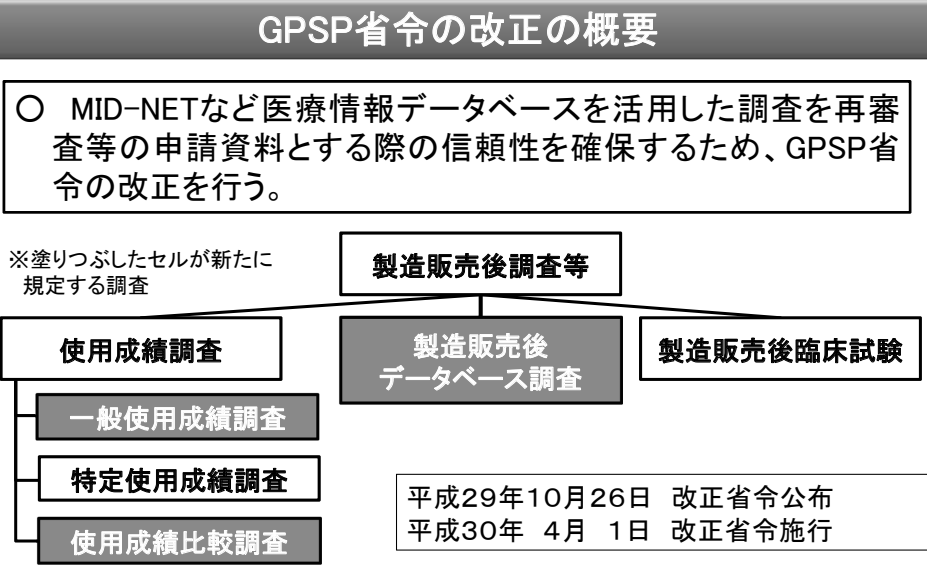


2. 製造販売後調査等の種類

これまでのGPSP省令における製造販売後調査等には、「使用成績調査」及び「製造販売後臨床試験」並びに使用成績調査の一類型としての「特定使用成績調査」が規定されていました。改正GPSP省令における製造販売後調査等では、これまでの「使用成績調査」及び「製造販売後臨床試験」に新たに「製造販売後データベース調査」を加えた計3種類の調査・試験が規定されました。さらに、「使用成績調査」の細分類として、これまでの「特定使用成績調査」の他「一般使用成績調査」及び「使用成績比較調査」

が加わりました。それぞれの定義は表のとおりであり、「製造販売後データベース調査」が「医療情報データベース」（診療録等の情報を電子計算機を用いて検索することができるように体系的に構成したもの）を用いた調査であることに対して、「使用成績調査」が医療機関から直接収集する情報を用いる調査であることが明示的に規定されました。

「使用成績比較調査」は、これまでも「使用成績調査」のひとつとして実施されてきたものですが、特定の医薬品を使用する患者の情報だけでなく、当該医薬品等を使用していない患者の情報についても医療機関から収集し、比較を行う使用成績調査の実施が可能であることを明確にするため、今回新たに規定されました。「一般使用成績調査」は、特定使用成績調査及び使用成績比較調査以外の使用成績調査が該当します。



区分	細分類	定義
使用成績調査		医療機関から収集した情報を用いて、診療において、医薬品の副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認のために行う調査
	一般使用成績調査	医薬品を使用する者の条件を定めことなく行う調査（使用成績比較調査を除く）
	特定使用成績調査	小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する者、医薬品を長期に使用する者その他医薬品を使用する者の条件を定めて行う調査（使用成績比較調査を除く）
	使用成績比較調査	特定の医薬品を使用する者の情報と当該医薬品を使用しない者の情報とを比較することによって行う調査
製造販売後データベース調査		医療情報データベースを用い、医薬品の副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認のために行う調査
製造販売後臨床試験		治験、使用成績調査、製造販売後データベース調査の成績に関する検討を行った結果得られた推定等を検証し、又は診療においては得られない除法を収集するため、承認された用法、用量、効能・効果に従い行う試験。

3. おわりに

製造販売後調査等の実施にあたっては、医薬品の製造販売業者のみならず、医療機関の協力が必要不可欠です。改正GPSP省令の内容についてご理解いただき、引き続き調査の実施へのご協力をお願いいたします。