



2022年6月23日放送

最近の副作用情報から 医薬品・医療機器等安全性情報 No.391、392

厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全対策課

牧野 恵利

令和4年4月発刊の医薬品・医療機器等安全性情報391号、同年6月発刊の医薬品・医療機器等安全性情報392号についてご紹介いたします。

391号の1番目は「レボノルゲストレル（緊急避妊の効能・効果を有するもの）の使用上の注意の改訂について」です。

レボノルゲストレル錠（以下、「本剤」という）は、平成23年2月23日に「緊急避妊」を効能・効果として製造販売承認されています。本剤の電子化された添付文書（以下、「電子添文」という）の「9.4 生殖能を有する者」の項には、「本剤の投与に際しては、内診、免疫学的妊娠診断等により妊娠していないことを十分に確認すること。」と記載されており、また、「9.5 妊婦」の項には、「投与しないこと。妊娠初期・中期に投与した場合には、女性胎児の外性器の男性化又は男性胎児の女性化が起こることがある。」と記載されていました。

今般、当該記載について、令和4年1月24日に開催された令和3年度第27回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下、「安全対策調査会」という。）での審議を踏まえて改訂が行われましたので、その内容を紹介します。

(1) 妊娠中に緊急避妊を目的として本剤を単回使用した場合の児への影響について

国内外のガイドラインの記載状況、海外添付文書の記載状況、公表文献等を調査し、得られた結果について、一部紹介いたします。

・国内外の診療ガイドライン等において、本剤を使用した場合に児への影響はない旨の記載は認められたが、児への影響があると記載は認められなかった。

調査結果を踏まえ、安全対策調査会は、本剤の電子添文の「9.5 妊婦」の項については、

以下の改訂を行うことが適切と判断しました。

・「9.5 妊婦」の項には、「海外で実施された観察研究において、レボノルゲストレルを緊急避妊に使用したにもかかわらず妊娠に至った場合の児の奇形、流産等の発現割合は、非投与の場合と比較して差は認められなかったとの報告がある」を追記する。また、同項に、「既に成立した妊娠には、本剤の有効性は期待できない」を追記する。

・現行の「妊娠初期・中期に投与した場合には、女性胎児の外性器の男性化又は男性胎児の女性化が起こることがある。」との記載は、他の黄体ホルモン製剤（緊急避妊を効能・効果とする医薬品ではない）における報告であることを明確化したうえで、「15.その他の注意」の項での情報提供とする。

(2) 妊娠していないことの確認方法について

国内外のガイドラインの記載状況、海外添付文書の記載状況、公表文献等を調査した結果について一部紹介いたします。

・国内外の診療ガイドライン等を確認した結果、いずれの資料においても、内診が必要との記載は認められなかった。なお、国内外の診療ガイドライン等では、免疫学的妊娠診断が必要との記載も認められなかった。

調査結果及び以下の理由を踏まえ、安全対策調査会は、本剤の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」の項における「本剤の投与に際しては、内診、免疫学的妊娠診断等により妊娠していないことを十分に確認すること。」の記載については、妊娠していないことの確認方法の例示（内診、免疫学的妊娠診断等）を削除することが適切と判断しました。

・(1) のとおり、妊娠中に緊急避妊を目的として本剤を単回使用した場合の児への影響は示唆されていないこと。

・本剤は性交後 72 時間以内に使用する薬剤であり、妊娠していないことの確認に際して特定の検査が一律に必要であるとした場合、本剤を服用する機会を逸するおそれがあること。

・ただし、(1) のとおり「既に成立した妊娠には、本剤の有効性は期待できない」ことから、妊娠していないことの確認は引き続き必要と考えたこと。

391 号の 2 番目は、医薬関係者からの副作用・感染症・不具合報告、副反応疑い報告の電子化について、報告受付サイトのご案内です。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）では、安全対策業務の一環として、医薬関係者からの医薬品・医療機器等安全性情報報告と予防接種後副反応疑い報告を受け付けています。これらの各種報告について、従来、医薬品・医療機器等安全性情報報告は FAX、郵送又は電子メールにより、予防接種後副反応疑い報告については FAX により報告を受け付けていました。

PMDA は令和 3 年 4 月にウェブサイトを紹介した電子報告システム（以下「報告受付サイ

ト」という。) を開設し、医薬品の副作用等報告とワクチンの副反応疑い報告について、電子報告の受付を開始しました。令和 4 年 4 月 1 日からは、医療機器、再生医療等製品、医薬部外品・化粧品についても報告受付サイトを利用した電子報告が可能となっています。報告受付サイトのご利用により、各報告様式の準備の手間を省いてご報告いただけます。

医薬関係者のみなさまからの医薬品・医療機器等安全性情報報告及び予防接種後副反応疑い報告は、使用上の注意の改訂等、様々な安全対策に活用されています。

報告受付サイトを是非ご活用いただくとともに、引き続き報告にご協力をお願いいたします。

3 番目以降には「重要な副作用等に関する情報」「使用上の注意の改訂について(その 331)」、「市販直後調査の対象品目一覧」を掲載しています。

これらの詳細については、医薬品・医療機器等安全性情報 391 号をご覧ください。冊子は厚生労働省や PMDA のホームページ、PMDA メディナビからダウンロードすることができます。

392 号の 1 番目は「ソマトロピン(遺伝子組換え)の使用上の注意の改訂について」です。

遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤であるソマトロピン(遺伝子組換え)(以下「ソマトロピン」という。)は、骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症、成人成長ホルモン分泌不全症等を効能効果として本邦で製造販売承認されております。

今般、令和 4 年 3 月 22 日に開催された令和 3 年度第 31 回安全対策調査会での審議を踏まえ、ソマトロピンの禁忌等の見直しがなされましたので、その内容を紹介します。

国内外のガイドラインの記載状況、海外添付文書の記載状況、副作用報告の状況、関連する公表文献、製造販売後調査結果等を紹介します。

(1) 糖尿病の患者を「禁忌」の項から削除することについては、可能と判断された観点のうちの一部を紹介します。

・本邦でソマトロピンが初めて承認された昭和 63 年において糖尿病治療薬は限られていたものの、当時と比較して現在では糖尿病治療薬の選択肢が増えており、糖尿病を適切にコントロールできる患者が増加したと考えられること。一方で、成人成長ホルモン分泌不全症等の適応症に対しては、GH 治療以外に治療選択肢がないこと。

(2) 糖尿病の患者を「禁忌」の項から削除する場合にも、以下に紹介する点などから糖尿病患者に対する注意喚起が必要と判断されました。

・ソマトロピンの薬理作用より、インスリン感受性の低下に伴う血糖値の上昇が想定されることから、糖尿病の病状を悪化させる可能性があること。

(3) ソマトロピンの適応疾患のうち、プラダーウィリー症候群及びターナー症候群につ

いては、耐糖能の低下を招くことがあり、糖尿病を合併する頻度が他の適応疾患よりも高いため、「重要な基本的注意」の項において、経過を注意深く観察する必要がある旨を、各適応を有するソマトロピンにおいて注意喚起する必要があると判断されました。

(4) 糖尿病網膜症を合併する患者については、以下の点などから禁忌とする必要はないと判断されました。

・海外の一部の添付文書、国内外ガイドライン及び海外の標準的な教科書では、糖尿病合併患者のうち、増殖又は重症非増殖（増殖前）の糖尿病網膜症患者が禁忌とされているが、禁忌とされていない海外のガイドラインもあり、統一的な見解が得られていない状況であること。

392 号の 2 番目は「インターフェロンベータ-1a（遺伝子組換え）及びインターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）の使用上の注意の改訂について」です。

インターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）（以下「IFN β -1a」という。）は平成 18 年 7 月に「多発性硬化症の再発予防」の効能又は効果で、インターフェロン ベータ-1b（遺伝子組換え）（以下「IFN β -1b」という。）は平成 12 年 9 月に「多発性硬化症の再発予防及び進行抑制」の効能又は効果で製造販売承認されています。

IFN β -1a 及び IFN β -1b については、動物試験（サル）においてそれらの高用量の投与で流産が認められたとの報告があることから、製造販売承認時より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して設定されており、「妊婦」の項には妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない旨が記載されていました。

今般、令和 4 年 3 月 22 日に開催された令和 3 年度第 31 回安全対策調査会での審議を踏まえて、本剤の禁忌等の見直しがなされましたので、その内容を紹介します。

海外レジストリ調査結果、国内外のガイドライン、海外添付文書、副作用報告、公表文献等を調査した結果、「禁忌」の項から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を削除し、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のみ投与とすることについては、以下の点などから可能と判断いたしました。

・IFN β -1b で胎児死亡又は流産が認められた用量は、臨床用量の 200 倍以上、IFN β -1a で流産が認められた曝露量は、臨床用量投与時の曝露量の 83～163 倍と考えられることを踏まえると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しての投与を一律に禁忌とする必要性は高くないと考えられること。

392 号の 3 番目は「『妊娠と薬情報センター』における新しい取り組みについて」です。

2005 年、国立成育医療研究センターは厚生労働省の委託を受け、『妊娠と薬情報センター』（以下「センター」という）を設置し、医薬品が母体や胎児に与える影響について最新のエビデンスを収集・評価し、それに基づいて、これまで約 2 万人の妊婦あるいは妊娠を希

望している女性の相談に応じてきました。

これまでは、相談者から郵送された紙の問診票を事務局が確認し、相談者の希望や薬剤の特性などを考慮して相談方法を調整してきましたが、現代の若い女性にとって利用しにくく、潜在的な相談を要する患者に十分届かない可能性があるといった問題点がありました。

そこで、2021年度の厚生労働省による妊娠と薬情報センター高度化推進事業により、レジストリを構築するとともに患者からの申込み及び拠点病院との連携を電子化する、新たなシステム構築を行い、5月から稼働しております。相談者はスマートフォンやパソコンから簡単に申込みができ、拠点病院では薬剤情報がオンラインで即座にアクセス可能となり、申込みからカウンセリングまでのタイムラグを短縮することができます。相談方法は、専門性の高い拠点病院でのカウンセリングに集約化することで精度を高めます。また、登録調査においても、拠点病院のネットワークを使ったリクルートに加え、新システムを利用することでより効率的で実効性のある疫学調査が可能になります。

このように、新システムの稼働により、全国の拠点病院がこれまで以上に地域における当分野のリーダーとして活躍でき、センターと共により強固なネットワークが形成されることが期待されます。

4 番目以降には「重要な副作用等に関する情報」「使用上の注意の改訂について（その332）」、「市販直後調査の対象品目一覧」を掲載しています。

これらの詳細については、医薬品・医療機器等安全性情報 392 号をご覧ください。

冊子は厚生労働省や PMDA のホームページ、PMDA メディナビからダウンロードすることができます。