

報 告

妊婦等への抗体医薬品の服薬指導における レギュラトリーサイエンス研究

田中 伸枝¹⁾, 西村(鈴木) 多美子^{1,2)}

¹⁾就実大学大学院医療薬学研究科, ²⁾就実大学薬学部

Regulatory science study of counseling for monoclonal antibody use by pharmacists to pregnant women

Nobue Tanaka¹⁾, Tamiko Suzuki-Nishimura^{1,2)}

¹⁾Graduate School of Clinical Pharmacy, ²⁾School of Pharmacy, Shujitsu University.

(Received 21 September 2017; accepted 1 November 2017)

Abstract: Monoclonal antibodies for human use are IgG molecules and most IgGs are able to cross the placenta; however, animal experiments on unborn offspring and fetal development are limited. Furthermore, it is difficult for pharmacists to counsel pregnant women regarding shared decision making about the risk-benefit balance of monoclonal antibody use. For this reason, we surveyed the small group discussion (SGD) of 5th-year-students before and 6th-year-students after taking the practical on-site training and graduation training curriculum provided at the Pharmacy School of Shujitsu University. The results of the SGD of 97 students revealed that students were confused about the prescribing information based on risk-benefit balance for monoclonal antibodies indicating that they should be given only if needed. The survey for 6th-year-students demonstrated progression through practical on-site training and the graduation training curriculum. The percentage of the 94 students who counseled pregnant women or women of childbearing age was 19.1%, the percentage who observed pharmacist counseling was 13.8%, the percentage who did not counsel pregnant women was 62.8%, and 4.3% did not answer. When the students were unsure whether the drug was indicated for pregnant women or not, they studied the review report by PMDA and discussed with experienced pharmacists at the training facility. Practical on-site training and the graduation training curriculum are essential in order for pharmacy school students to become pharmacists who counsel specific populations such as pregnant women.

Keywords: monoclonal antibody; pregnant women; counseling training; risk-benefit balance

緒言

就実大学薬学部において、妊婦等への服薬指導への学生の理解度を、スモールグループディスカッション(SGD)及びアンケートで調査した。平成31年度から実施される長期実務実習における学習者に期待される具体的行動目標あるいは到達目標 (specific behavioral objective ; SBO) として、「薬学実務実習に関するガイドライン」¹⁾では、事前学習においては「妊婦・授乳婦、小児、高齢者などへの対応や服薬指導において、配慮すべき事項を具体的に列挙できる」(SBOs945)こと、「妊婦・授乳婦、小児、高齢者等特別な配慮が必要な患者への服薬指導において、適切な対応ができる(知識・態度)」(SBOs956)ことが、薬学部学生の卒業時まで求められている。妊婦等への医薬品の適正使用と服薬指導にあたって、現状の問題点を明らかにした。

方法

1. SGD

長期実務実習前の5年生97名を15のグループに分けた。事前に各グループに割り当てられた抗体医薬品の添付文書、審査報告書及びリスクマネジメントプラン(RMP)²⁾を調査することを宿題として、授業の90分間で、妊婦等への適正使用、及び妊婦に禁忌された薬物での情報提供の留意点をSmall Group Discussion (SGD)で討論した(平成29年4月14日実施)。グループごとに提出したSGD結果は成績評価に反映した。なお、学生に、学会発表や論文公表として結果を使用することがあることで了解を得た。

SGDは、選んだ抗体医薬品の承認時の審査報告書の「非臨床・毒性の生殖発生毒性及び毒性の審査の概略」、「審査報告(1)または(2)の総合評価、添付文書の「警告、禁忌、原則禁忌、使用上の注意の妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、RMPの概要を、グループ内で共有後、ディスカッションを開始した。

SGDでは、「IgG分子は、胎盤を通過し、乳汁

中に分泌されますが、添付文書には「妊婦又は妊娠している可能性のある患者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。」と記載されている品目が多くあります。妊婦または妊娠する可能性のある婦人患者のSDM (Shared Decision Making)³⁾を導くために薬剤師がどのような情報提供をすればよいかをSGDで考えてください。」をテーマとして議論し、その際に患者の気持ちを考えた服薬指導、妊娠期間による説明内容、ご本人とご家族同席であることを想定して考えるよう指導した。

2. アンケート調査

長期実務実習を終えた平成29年度6年生94名に対して妊婦等への服薬指導の実施または見学の有無、また、行った場合に気づいた点をアンケート調査した(平成29年5月30日実施)。アンケートは、無記名で成績評価に関係しないとして実施し、学生に、学会発表や論文公表として結果を使用することがあることで了解を得た。回収率は出席者全員で100%であった。

結果

1. 5年生のSGDの結果

5年生のSGDでは、IgG1, 3, 4の分子種は胎盤を通過すること、非臨床毒性試験では未実施の動物実験があること^{4,5)}などを踏まえて議論した。検討した抗体医薬品は表1のとおりであった。妊婦等への投与が「禁忌」9品目は、アリロクマブ(遺伝子組換え)、アレムツズマブ(遺伝子組換え)、エボログマブ(遺伝子組換え)、エロツズマブ(遺伝子組換え)、デノスマブ(遺伝子組換え)(販売名 ランマーク皮下注 120mg)、トラスツズマブ エムタンシン(遺伝子組換え)、ペムプロリズマブ(遺伝子組換え)、ペルツズマブ(遺伝子組換え)、ラムシルマブ(遺伝子組換え)であった。また、「妊婦又は妊娠している可能性のある患者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。」とされているものは6品目で、イピリムマブ(遺伝子組

表1 SGDで検討した抗体医薬品

	一般名	販売名	特徴	効能及び効果	妊婦等への対応*	胚・胎児毒性	初回承認日
1	アピロクマブ (遺伝子組換え)	ブラルエント皮下注 75mg シリンジ/ブラルエント皮下注 150mg シリンジ ブラルエント皮下注 75mg ペン/ブラルエント皮下注 150mg ペン	ヒト型抗 PCSK9 モノクローナル抗体	家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症 ただし、心血管イベントの発現リスクが高く、HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な場合に限る。	本剤は HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。	動物実験で出生児数の減少、生存・発育に対する影響、胎児の生存率の低下と発育抑制及び胎児の骨格奇形が報告され、ヒトでは胎児の先天性奇形があらわれたこと。	平成 28 年 7 月 4 日
2	アレムツマブ (遺伝子組換え)	マブキャンパス点滴静注 30mg	ヒト化抗 CD52 モノクローナル抗体	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病	○	動物実験 (トランスジェニックマウス) において、受胎能の低下及び胚・胎児毒性が認められている。また、妊娠動物 (トランスジェニックマウス) に投与した試験で、本剤の胎児への移行及び胎児の B 細胞リンパ球減少が認められている。	平成 26 年 9 月 26 日
3	イビリムマブ (遺伝子組換え)	ヤーボイ点滴静注液 50mg	ヒト型抗 CTLA-4 モノクローナル抗体	根治切除不能な悪性黒色腫	△ 避妊を指導 本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。	動物実験 (サル) で器管形成期から分娩までの投与により、AUC 比較で臨床曝露量の約 8.3 倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC 比較で臨床曝露量の約 3.1 倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。	平成 27 年 7 月 3 日
4	エボロクマブ (遺伝子組換え)	レバールサ皮下注 140mg シリンジ/レバールサ皮下注 140mg ペン	ヒト型抗 PCSK9 モノクローナル抗体	家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症 ただし、心血管イベントの発現リスクが高く、HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な場合に限る。	本剤は HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用するため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。	併用薬の HMG-CoA 還元酵素に動物及びヒトでの胎児毒性あり	平成 28 年 1 月 22 日
5	エロツズマブ (遺伝子組換え)	エムプリシディ点滴静注用 300mg/エムプリシディ点滴静注用 400mg	ヒト化抗ヒト SLAMF7 モノクローナル抗体	再発又は難治性の多発性骨髄腫	○ 女性、男性ともに避妊を指導	〔生殖発生毒性試験は実施されていない (本剤がヒト SLAMF7 特異的に動物実験が実施できないため)。〕	平成 28 年 9 月 28 日
6	オフアツマブ (遺伝子組換え)	アーゼラ点滴静注液 100mg /アーゼラ点滴静注液 1000mg	ヒト抗ヒト CD20 モノクローナル抗体	再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病	△	サル胎児で末梢血 B 細胞数の減少及び脾臓重量の減少が認められている	平成 25 年 3 月 25 日
7	オマリズマブ (遺伝子組換え)	ゾレア皮下注用 75mg/ゾレア皮下注用 150mg	ヒト化マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体	1. 気管支喘息 (既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る) 2. **特発性の慢性蕁麻疹 (既存治療で効果不十分な患者に限る)	△	記載なし	平成 25 年 8 月 20 日
8	デノスマブ (遺伝子組換え)	ランマーク皮下注 120mg (抗悪)	抗 NF-κB 活性化受容体リガンド (抗 RANKL) ヒト IgG2c モノクローナル抗体	1. 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変通常、成人にはデノスマブ (遺伝子組換え) として 120mg を 4 週間 1 回、皮下投与する。 2. *骨巨細胞腫通常、デノスマブ (遺伝子組換え) として 120mg を第 1 日、第 8 日、第 15 日、第 29 日、その後は 4 週間 1 回、皮下投与する。	○ 避妊を指導	動物であり	平成 24 年 1 月 18 日
9	トラスツマブ エムタンシン (遺伝子組換え)	カドサイラ点滴静注用 100mg/カドサイラ点滴静注用 160mg	ヒト化抗 HER2 モノクローナル抗体のトラスツマブと、チューブリン重合阻害作用を有する DM1 が結合した抗体薬物複合体。	HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌	○ 避妊を指導	本剤を構成する DM1 の類薬であるメイタンシンを用いた動物実験において、催奇形性及び胎児毒性が報告されている	平成 25 年 9 月 20 日
10	ニボルマブ (遺伝子組換え)	オブジーボ点滴静注 20mg /オブジーボ点滴静注 100mg	ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体	根治切除不能な悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 *再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌	△ 避妊を指導	妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kg の週 2 回投与 (AUC 比較で臨床曝露量の約 8~23 倍に相当する) により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。	平成 26 年 7 月 4 日
11	ブレントキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	アドセトリス点滴静注用 50mg	キメラ型抗 CD30 モノクローナル抗体と、チューブリン重合阻害作用を有する monomethyl auristatin E (MMAE) が結合した抗体薬物複合体。	再発又は難治性の CD30 陽性の下記疾患: ホジキンリンパ腫 未分化大細胞リンパ腫	△	動物試験 (ラット) では、ヒト推奨用量 (1.8mg/kg を 3 週に 1 回投与) と同程度の曝露量となる 3mg/kg の投与で、胚・胎児毒性が認められた	平成 26 年 1 月 17 日
12	ベムプロリズマブ (遺伝子組換え)	キイトルーダ点滴静注 20mg/キイトルーダ点滴静注 100mg	ヒト化抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体	根治切除不能な悪性黒色腫 PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	○ 避妊を指導	妊娠中の婦人に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。	平成 28 年 9 月 28 日
13	ベルツズマブ (遺伝子組換え)	バージェタ点滴静注 420mg/14mL	ヒト化抗 HER2 モノクローナル抗体	HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌	○ 避妊を指導	動物試験 (サル) では、流産、胚・胎児死亡、羊水過少、胎児の腎形成不全等が認められている	平成 25 年 6 月 28 日
14	メボリズマブ (遺伝子組換え)	ヌーカラ皮下注用 1000mg	ヒト化抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体	気管支喘息 (既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)	△	記載されていない	平成 28 年 3 月 28 日
15	ラムシルマブ (遺伝子組換え)	サイラムザ点滴静注液 100mg/サイラムザ点滴静注液 500mg	ヒト型抗 VEGFR-2 モノクローナル抗体	治療切除不能な進行・再発の胃癌 *治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 **切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	○ 避妊を指導	VEGF 及び VEGFR 阻害により、動物において胎児死亡、流産、催奇形性等が起こることが報告されており、本剤の作用機序から、本剤が胚・胎児発生及び出生後の発生に影響を及ぼす可能性がある	2015 年 3 月 26 日

*○：禁忌

△：添付文書に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と記載されている

表2 5年生SGDの結果

「禁忌」品目での注意	
学生の理解	<ul style="list-style-type: none"> ・別の治療薬を勧め、変更した薬の方が安全であるという根拠をしめす ・妊娠後期であれば出産後に治療を開始する(出産後の授乳は避けるよう指導する) ・家族での相談を勧める
「妊婦又は妊娠している可能性のある患者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。」とされた品目での注意	
学生の理解	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠何週目かを確認し0~13週の場合は催奇形性があることを必ず伝えてその可能性が非常に低いことを説明する。それ以降では妊娠初期よりも催奇形性のリスクが有意に増加することを必ず伝え産婦人科としっかり連携を図りサポートする(イピリムマブ(遺伝子組換え)) ・胎児に移行する可能性があるが、動物胎児の無毒性量を下回るので胎児には無害で安心と説明する(オフアツムマブ(遺伝子組換え)) ・喘息の治療を行わないままにしておくとも患者さんにも胎児にも悪影響を及ぼす可能性が高くなります。このお薬を使って経過を見ていこうと思いますと説明する(オマリズマブ(遺伝子組換え)) ・妊娠の初期、後期では投与中止を考える。投与継続に関しては、処方した医師に確認する(ニボルマブ(遺伝子組換え)) ・生殖発生毒性試験の結果から無毒性量をもとに医師と相談して患者が使用を決めているので安心できることを伝える(ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)) ・この医薬品を使用するほうがよく、危険性が比較的低いと医師が判断している。当該薬物の投与は医師が決めているので投与されたくないときには医師と相談するよう説明する(メボリズマブ(遺伝子組換え))

表3 6年生アンケートの結果

	服薬指導の有無	回答数	%
1	妊婦または妊娠可能な婦人への服薬指導をした	18	19.1%
2	指導薬剤師の服薬指導を見学した	13	13.8%
3	しなかった	59	62.8%
4	無回答	4	4.3%

表4 服薬指導で難しかった点(例示)

患者への配慮, コミュニケーション
年頃の女性に対し妊娠の有無を聞いた時点で、患者側が身構える傾向にあると感じる
配慮が他の患者さんと比べてより一層必要なので大変だと感じた
リスクに敏感になっている妊婦さんに不安を最小限に抑え、注意点を伝えることが難しかった
胎児のことで不安や細かなこともできる状態であるため、必要なことを伝えつつ、不安にさせない工夫が必要である
妊婦の方は胎児への影響がないかどうかとても敏感であった記憶がある。虎ノ門病院の本などを使ってエビデンスがあることを伝えながら説明した
処方されている薬が胎児に対して影響があるかどうかを伝えるのが難しかった
妊婦へ投与できるかの判断
添付文書では使える薬かどうか判断できない
使用できる薬を把握しなければならない

換え), オファツムマブ(遺伝子組換え), オマリズマブ(遺伝子組換え), ニボルマブ(遺伝子組換え), ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え) コレステロール血症治療薬で、妊婦に禁忌のHMGCoA還元酵素阻害薬と併用されるため妊婦に禁忌とされていた。その他の妊婦に禁忌とされた7品目はいずれも多発性骨髄腫, 再発乳がん, 悪性黒色腫, 慢性リンパ性白血病など治療に用い

換え), メボリズマブ(遺伝子組換え)であった。「禁忌」とされたアリロクマブ(遺伝子組換え)とエボロクマブ(遺伝子組換え)の2品目は、高られる抗悪性腫瘍薬であった。これらの「禁忌」品目の安全性は学生に理解されやすく、より安全な別の治療薬を勧める、妊娠後期であれば出産後に治療を開始する、や家族での相談を勧めるなどの説明案が提示された(表2)。一方、「妊婦又は

妊娠している可能性のある患者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。」とされた6品目は、抗悪性腫瘍薬が4品目、気管支喘息治療薬2品目であった。気管支喘息治療薬の抗IgE抗体オマリズマブ(遺伝子組換え)や抗ヒトIL-5抗体メポリズマブ(遺伝子組換え)は、審査報告書の非臨床毒性試験胚・胎児毒性に特段の記載はされていなかった。そのため、学生の説明には毒性試験の結果は含まれなかった(表2)。しかし、避妊を指導したり、投与中に妊娠が認められた患者には投与による催奇形性や流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分に説明するとされているイピリムマブ(遺伝子組換え)では、妊娠何週目かを確認し0~13週の場合は催奇形性があることを必ず伝えてその可能性が非常に低いことを説明するとしている、避妊を指導するとされているニボルマブ(遺伝子組換え)では、妊娠の初期、後期では投与中止を考えるとし、避妊については述べていない。サル胎児での末梢血B細胞数減少や脾臓重量減少が認められたオフアツムマブ(遺伝子組換え)では、胎児に移行する可能性があるが、動物胎児の無毒性量を下回るので胎児には無害で安心と説明すると回答した(表2)。

2. 6年生アンケートの結果

一方、長期実務実習を終えた6年生94名では、「妊婦または妊娠可能な婦人への服薬指導をした」が19.1%、「指導薬剤師の服薬指導を見学した」が13.8%、「しなかった」が62.8%、「無回答」4.3%であった(表3)。抗体医薬品に限定せず、長期実務実習中になんらかの薬物の「服薬指導をした、または見学した」学生で、妊婦等への服薬指導で難しいと感じた点は、添付文書では使える薬かどかが判断できないこと、胎児への影響などに神経質になっている患者が多く、他の患者に比べて一層の配慮が必要であった(表4)ことなどであった。

考察

医療現場において薬剤師は、薬剤の作用機序、薬物動態、疾患の特性と重篤性、薬剤を使用する時期と期間、投与方法、動物試験結果や最新知見から想定される胎児への影響などの情報をもとに、患者への説明内容を各症例に合わせて検討する。患者へ服薬指導する際は、薬剤が胎児へ及ぼす影響のみを説明するだけでは不十分であり、疾患の特性を考慮した上で、薬物治療の必要性、薬剤を使用しなかった場合に考えられる胎児と妊娠中及び出産後の母体への影響なども説明する必要がある。薬剤使用によるリスクを説明する際は、先天異常のベースラインリスクと比較しながら患者が理解しやすいよう説明することが重要である。また、出産は母体となる患者個人だけの問題ではないため、患者家族の理解とサポートが必要であり、彼らへの配慮も不可欠である。表2において、「禁忌」薬への説明案は、必要とされる説明内容を満たすと考えるが、「妊婦又は妊娠している可能性のある患者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。」とされた品目への説明案は、学生の理解度によりばらつくことが示された。医療現場で薬剤師の積極的な介入が求められているが、現時点で介入していただくだけの情報が十分ではないと考えられる。

「薬学実務実習に関するガイドライン」¹⁾では「妊婦・授乳婦、小児、高齢者などへの対応や服薬指導において、配慮すべき事項を具体的に列挙できる」、「周産期医療及び小児医療に関する適切な薬学的管理について説明できる」を到達目標としている。実習前の5年生は具体的事例の列挙にバラつきが認められた。長期実務実習では服薬指導の実習は必須項目でありすべての学生が経験するものの62.8%の学生が妊婦等への服薬指導の実施・見学を行っていなかった。しかし、妊婦への服薬指導を実施または見学した学生では、添付文書、審査報告書、専門書やウェブ^{6,7)}等の情

報を得て、実習施設の経験豊富な薬剤師と議論することで、患者のために自らができることを見出していた。また、患者への一層の配慮に気づいたことが明らかとなった。

今後、実務実習ガイドライン¹⁾にそった実務実習が行われる際には、大学から実習現場に特別な患者集団（小児，妊婦，高齢者等）に対する服薬指導を学生が実習期間中に必ず実習するような協力体制づくりが望ましいと考える。

患者向けの情報としては、患者説明文書²⁾やインタビューフォーム²⁾があるものの、薬剤師の身近にあり、頻用される添付文書²⁾は薬剤師にわかりやすい情報として重要と考える。しかし、今回の調査で、例えば、「妊婦又は妊娠している可能性のある患者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。」との注意事項は、現在の添付文書の情報のみでは現場の薬剤師の判断が難しい場合があることが示された。厚生労働省では、新規作用機序を有する革新的な医薬品の最適使用推進ガイドラインを作成し始めた⁸⁾が、現在公表されている品目では、妊婦への投与については特に触れられていない。様々な取り組みをさらに進めて、すべての薬剤師が指導義務を果たせるような環境整備が重要と考える。

結論

妊婦等への対応では、長期実務実習で妊婦等に対応することで、指導薬剤師との議論などにより、幅広い知識と態度が身に付くことが示された。また、薬剤師の身近にある添付文書情報が分かり難い場合があることが明らかとなった。医薬品の有益性の判断の基準となる医薬品のリスクベネフィットバランスを考える上で、薬事師の身近にある添付文書などの内容が、より分かりやすく改善されていくことを期待する。

利益相反：本研究に係る研究費はなく、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 薬学実務実習に関する連絡会議：薬学実務実習に関するガイドライン，平成27年2月10日
- 2) PMDA メディナビ：医療用医薬品情報検索（添付文書，審査報告書，医薬品リスク管理計画，患者向け医薬品ガイド，インタビューフォームなど）
<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>（2017年9月12日アクセス）
- 3) Barry MJ, Edgman-Levian S: Shared decision making-pinnacle of patient-centered care. *N Engl J Med.* 366(9): 780-781 (2012).
- 4) 西村(鈴木)多美子：抗体医薬品等の非臨床試験，*日薬理誌*，131(1)，62-63 (2008).
- 5) 西村(鈴木)多美子：関節リウマチを効能とするモノクローナル抗体医薬品の非臨床試験の推移，*就実大学薬学雑誌*，1,16-24 (2014).
- 6) 虎の門病院：妊娠とくすり，虎ノ門病院の基準
http://www.okusuri110.com/kinki/ninpuikin/ninpuikin_03-04.html（2017年9月12日アクセス）
- 7) 国立成育研究センター 妊娠と薬情報センター：医療関係者向け情報
https://www.ncchd.go.jp/kusuri/news_med/index.html（2017年9月15日アクセス）
- 8) 厚生労働省：最適使用推進ガイドラインの取扱いについて，薬生薬審発 09 15 第 1 号，保医発 09 15 第 1 号，平成 29 年 9 月 15 日