

(6) 文献調査

一般用医薬品の有害事象の現状を、国内で医薬品情報や副作用情報として汎用されているデータベース数種を用いて文献調査の視点から検討した。

1) 名城大学薬学部医薬情報センターによる国内で報告された薬物による副作用症例報告データベース CARPIS (Case Reports of Adverse Drug Reaction and Poisoning Information) による検索

1987～2004 年に収載されている一般用医薬品のうち、厚生労働省の調査結果で多く抽出された

アセトアミノフェン、アスピリン、エテンザミド、イブプロフェン、イソプリピルアンチピリン、葛根湯を代表的な薬物とし、CARPIS*のデータベース検索より、症例が掲載されている文献を抽出した。一般用医薬品は、配合剤であるため原因薬剤の特定はしづらいため、主な薬剤とその他の薬剤を抽出したところ、合計 127 例の報告を得た。尚、有害事象は診断名別に分類した。

薬物により有害事象の傾向は、様々で、全般的には薬疹が多く報告され、厚生労働省の有害事象報告に近い傾向を得た (図 23)。例えば、アセトアミノフェンは肝障害が 18 例と最も多く、以下、薬疹、SJS、固定薬疹、アナフィラキシーショック、肺、PIE で、中毒性機序による発現が多い割合を占めた。

発症発疹型の種類では、アセトアミノフェンは SJS のみが、アスピリンは TEN と SJS とともに発症していた。エテンザミドやピリン系薬剤は、薬疹の中、固定薬疹が主な割合を示した。(*CARPIS データベース : 約 27000 文献・36000 症例報告/2002 年 6 月現在)

尚、CARPIS 抽出のよる一般用医薬品の有害事象報告 (図 23) に示した実数は以下のとおりであり。

- ①アセトアミノフェン (37 例) ②エテンザミド (14 例) ③アスピリン (14 例)
- ④イブプロフェン (4 例) ⑤アリルイソプロピルアセチル尿素 (14 例)
- ⑥イソプロピルアンチピリン (3 例) ⑦葛根湯 (3 例)
- ⑧ブロムワレリル尿素 (4 例) ⑨ポピドン (1 例) ⑩合剤不明 (33 例)

2) 医学中央雑誌による検索

医学中央雑誌から、1) で選定した薬物のうち、①～⑤の鎮痛薬を代表的な薬物とし、有害事象 (副作用) との関係性を調べた結果を下記の表にまとめた。尚、一般用医薬品を用いたシソーラスでは、文献数を収集しづらいため、薬物の一般名で検索したため、医療用医薬品の報告も薬物によっては多数含む結果となった。また、一般用医薬品が複合剤であるため、抽出された論文に重複した数でダブリを含む結果となった。

医中誌のデータベース抽出では、有害事象の総数は、アスピリンの有害事象が最も多く 436 例、ついで、アセトアミノフェン 180 例、アリルイソプロピルアセチル尿素 47 例、イブプロフェン 32 例、エテンザミド 13 例、カフェイン 44 例であった。論文中には、アリルイソプロピルアセチル尿素とエテンザミドが両方含まれている

製剤の副作用も多く見られた (図 24)。

尚、個別の内容は下記に示す

- ①アセトアミノフェンの有害事象は、中毒作用が 124 例と最も多く、アレルギー性作用は 31 例であった。アレルギー作用の主な内訳は、アナフィラキシー、TEN、SJS、喘息などであった。
- ②アスピリンは、アレルギーが 388 例ときわめて多く、その内訳はレアスピリン喘息が主な内容で、その他、アナフィラキシーや TEN が見られた。
- ③エテンザミドは薬疹が主で、主に、固定薬疹で蕁麻疹型薬疹も含まれた。
- ④アリルイソプロピルアセチル尿素は、固定薬疹が主で多形滲出性紅斑型薬疹も見られた。これらは、アレルギー性の有害事象と一致していた。
- ⑤イブプロフェンは、Reye 症候群や急性全身性発疹性膿疱症や多発型固定薬疹が報告されていた。
- ⑥カフェインは、中毒による固定薬疹の報告が主であった。

3) (財)日本中毒情報センターによる検索

医学中央雑誌による検索から、アセトアミノフェンは中毒作用による有害事象が多く、その周辺状況の詳細を把握するために、2002 年～1999 年の 4 年間の一般用医薬品の受信報告の内訳件数を日本中毒情報センターの DB (<http://www.j-poison-ic.or.jp/homepage.nsf>) を用いて検索した。

①年度別受信報告の内訳

2002 年～1999 年の 4 年間の一般用医薬品の受信報告の内訳件数を図 25 (図 25. 医学中央雑誌 WEB 抽出による年度別受信報告の内訳 <1999～2002 年>) に示す。

一般用医薬品による中毒情報は、ここ最近 4 年間は 1 年間に毎年 4000 症例前後の報告が確認され、そのうち、中枢神経系 1200～1400 例、外皮用薬約 1300 例が最も多く、次いで感覚器官用薬、消化器官用薬の順であった。そこで、最も多く報告されている中枢神経系の薬物の詳細を調べた。

②感冒薬の受信報告の内訳

アセトアミノフェンは 2000 年以降のここ最近、毎年 400 例以上と最も多く、その受信報告の内訳では一般から 233 例と医療機関から 215 例で報告機関は、ほぼ同数であった (2002 年報告)。一方、それ以外の薬物は、一般からの受信報告数が多かった (図 26 感冒薬 (アセトアミノフェン、アスピリン、その他、不明) の年度別受信件数)。

③解熱鎮痛薬の受信報告の内訳

解熱鎮痛薬では、イブプロフェンの受信報告が最も多く、アスピリン含有とアセトアミノフェン含有はほぼ同数を占めた (図 27. 解熱鎮痛薬 (イブプロフェン含有・アアスピリン含有・アセトアミノフェン含有・その他) の年度別受信件数)。

睡眠鎮静剤では、ブロムワレリル尿素が 60～70 例と多い報告を得た (図 28. 睡眠鎮静剤 (ブロムワレリル尿素、その他、不明) の年度別受信件数)。

以上の中枢神経用薬間の各年次との各薬物間における関係を、 χ^2 検定、T 検定

を用いて薬効間、年次間の関係を解析した。

さらに中枢神経系の薬物の有害事象数から、年次内における 11 種類の各薬物の副作用発現率の傾向と 2002～1999 年における各年次ごとの各薬物の受信報告数の傾向がそれぞれ似ているかどうか、 χ^2 検定を行い検定した。

以上の仮説に基づいた中枢神経系用薬物の統計解析から、以下のことが提示された。

1. 年次内における 11 種類の各薬物の有害事象発現率には有意な違いがあった (χ^2 検定 $p < 0.01$)。
2. 1999～2002 年における各年次ごとに対応する各薬物の受信報告数には有意差は認められず、中枢神経系の各薬物は、毎年似た報告数を示す傾向が示唆された (T 検定 $p < 0.01$)。

④起因物質別受信件数（表 12）と発生状況の内訳（表 13）

一般市民からの報告は、医療用医薬品も一般用医薬品もその報告件数は医療用医薬品 2750 件、一般用医薬品 2659 件とほぼ等しく、一方、医療機関からの報告件数は、医療用医薬品 2010 件、一般用医薬品 1261 件と医療機関からの報告件数のほうが一般市民より少ない報告数であった。

表 13 の患者年齢送別受診件数と発生状況の内訳から、中毒の詳細な内容は、誤飲・誤食等の不慮による摂取のほうが、自殺目的などを原因とする故意による摂取に比較し、14.2 倍も多い傾向を得た。

従って、今後も中枢神経系薬物の感冒剤としてのアセトアミノフェン、解熱鎮痛剤のイブプロフェン、アスピリン、アセトアミノフェンの誤飲・誤食等の中毒症例の報告数の増大が予想されるため、服用量の徹底と誤飲を起こさないよう、購入時の生活者への啓発と服薬指導などの対応が重要である。

4) 薬局・薬店モニター制度からの考察

東京都では、昭和 49 年度に衛生モニターを開始し、昭和 54 年度に 都政モニターに統合された後、平成 9 年以降は、関連団体による委託事業として実施され、平成 12 年度までのデータを下記にまとめる。

モニター数は、薬局・一般販売業 500 (492500)、薬種商販売業 60、配置販売業 26 における調査結果である。

有害事象の内訳を下記にまとめる。

①報告件数

有害事象事例を分類すると、一般用医薬品 30～40%、医療用医薬品 60～70%で、最近では、医療用医薬品の有害事象報告数が増加傾向にあるため、全体としてみると、一般用医薬品の有害事象は全体の比率からは減少傾向にあった。また、これは、医薬分業の進展と深くかわり、医療用医薬品の市場規模がほぼ毎年、医薬品全体の 85%の割合を占めることも大きく関係している。年度による件数の内訳は、平成 2 年度 166 件、平成 3 年度 174 件、平成 4 年度 163 件、平成 5 年度 145 件、平成 6 年度 116 件、平成 7 年度 145 件、平成 8 年度 153 件、平成 9 年度 126 件、平成 10 年度 124 件、平成 11 年度 135 件であった。

②性別と年齢

性別は女性が6～7割、年齢は、40～60、70歳代に発症数が多い。医療用医薬品においても、同様に女性が6～7割、年代は、40～60で特に60歳代が2割を超え多い割合を占めた。平成11年度には、50歳代の男性の報告数が増え、これはミノキシジル製剤の報告が増えたためといわれている。

⇒年齢の分布は、似た傾向であったが、性差の男女比は本調査結果では、ほぼ同等であった。

2000年4月～2003年11月までにリアップに有害事象は、208例報告され、死亡例は3例であったことが報告されている。死亡例の症状は、急性心不全（60代男性）、心筋梗塞（50代男性）、心停止（年齢不詳男性）である。

③薬効群の内訳

薬効別集計によると、平成5、6、11年度は、外皮用薬の有害事象が60件前後と最も多く、それ以外の年度は、50件前後の精神神経用薬が最も多く、外皮用薬と精神神経用薬が他の薬効群に比較し、ここ10年間高い割合を示すことは変わらない。この傾向は、本研究調査結果と極めて類似する傾向を示した。

④主な症状

H2年～H11年を通じて、発疹が20%前後、そう痒15%前後、ほてり10%前後で、重篤な症例は報告されていない結果を得ているが、症状発症後、その後の転機がわからないので、重篤の詳細の有無は不明である。そのほかは、悪心・嘔吐、食欲不振、口渇、めまい・ふらつきであり、消化器症状と抗コリン作用の出現が示唆されていた。皮膚症状の頻度が多い結果は、本研究調査結果においても同様であった。

本研究調査結果は軽症な症状を収集できていないため、抗コリン様の症状は、数多く拾えていなかった。

⑤用法・用量を守っていない人の割合

添付文書を読まない傾向が年次とともに強まり、平均約10%は、添付文書は読まれていなかった。

また、平均15%前後は用法・用量を守っていない結果を得た。

⑥有害事象が発症した際にとった行動

平成11年度で、58.5%が中止し、ついで薬局・薬店への相談21%、病院等で診察を受けた8.6%の順であった。一般用医薬品の場合、自己判断で中止している割合が多く、一方、病院へ行く割合が低いことから、購入者（患者）の適正な判断と実行力が求められる。本調査結果では、薬局・薬店モニター制度と比較し、重篤な事例が多く収集されたため、専門家による適正な判断かつ瞬時的な行動が必要である。

⑦有害事象発症後の薬局・薬店の取った措置

内容の頻度順位は、平成2年～平成11年度まで同様に、「中止させる」（46.8%）、「今後の服薬指導を行った」（16%）、「メーカーへ連絡」（10.5%）「治療薬を勧めた」（2.7%）、「医療機関の紹介」（4.9%）の順であった。有害事象の重篤度との関連が述べられていないので、一概に内容を考察できないが、服薬指導のほうが、医

療機関の紹介よりも多いことは意外な結果であり、医薬品購入時の服薬指導を早急に徹底すべきである。

⑧有害事象発現までの時期

「1日未満」が平成9年度まで、5割をしめ、「6日以内」3割、「1週間以上」5割であったが、平成10年度から、「服用後すぐ」の調査項目を入れたところ、その割合は、25%前後と高い割合を占めることが分かった。服用後すぐの項目が多いことから、アナフィラキシーショックなどの急性症状が多いことが推察される。

⑨報告者のその後の状態

90%が回復、1%未満が後遺症、数%は治療中、10%は不明であった。

⑩有害事象発症者の体質

アレルギー歴は、約1~2割がもち、年次とともに漸増の傾向を得た。

尚、アレルギー歴とは、同じ医薬品で同様の経験をもつ人と、医薬品・食品等で体験したことがある人を合わせた割合である。アレルギー歴の割合は、本調査結果も2割程度で、似た結果であった。

4. まとめ

H10~14年度の最近過去4年間に集積された一般用医薬品によるものと考えられる有害事象の症例941例を調査対象とし、一般用医薬品の薬効群の各割合からその傾向を明らかにするとともに、器官別大分類のSOC分類に大別し、器官別ごとによる各薬効群の関係やその他関連する因果関係など統計解析を用いてその傾向を精査した。

本集計解析結果から、風邪薬、解熱鎮痛薬、鎮咳去痰薬などの中枢神経系薬剤が発症数や重症度の両面から重篤かつ社会医学的な問題となる有害事象を発現しやすく、服用上注意が必要な一般用医薬品の候補薬剤と認識したため、これらの薬効群がキーとなる薬剤とみなした。配合頻度の高いいくつかの薬剤も選び文献検索を実施し、客観的比較調査も含め検討した。

1) 一般用医薬品の有害事象の概要

一般用医薬品の有害事象は風邪薬が340例と極めて多く、次いで解熱鎮痛薬、鎮咳去痰薬を含めると全体の59.8%と全体の6割を中枢神経系薬剤が有害事象にかかわることが明らかとなった。総合感冒剤は2003年度の1年間の売り上げは103,397,000個、及び解熱鎮痛薬66,067,500個(SDI調査2003年)からすると、風邪薬、解熱鎮痛薬の有害事象発生は何れも10万分の1の発生率と極めて稀な割合と推定される。過量服用や長期継続服用例、または自殺目的の症例数が明記されているものは、わずかに数例であり、通常の服用量で重篤な有害事象を発症する例もあった。

2) 一般用医薬品の器官別有害事象は、皮膚・皮下組織障害が最も多い。

SOC 分類から、皮膚・皮下組織障害が 29.8%と最も多く、SJS や TEN など免疫系有害事象に分類した数も含めると、皮膚・皮下組織障害が今後最も配慮すべき有害事象の項目であることが抽出された。中枢神経系の内服薬 41%に対し、外用薬 41.7%と、内服及び外用とも発現頻度は変わらないが、その内容に違いが認められた。即ち、内服薬は、発疹や紅斑、蕁麻疹、ひいては、SJS や TEN 型発疹が多くを占めたのに対し、外用薬は接触性皮膚炎が大部分を占めた。内服薬の風邪薬と解熱鎮痛薬に重篤度の高い有害事象が発症しやすい傾向が得られた内容を考慮すると、今後、起こりうる有害事象に対するその後の対応も含めた適確かつ十分な販売時の説明が必要であることが示唆された。風邪薬や解熱鎮痛薬の一般用医薬品の添付文書には、「してはいけないこと」、「相談すること」のどちらにも皮膚に関する過敏症状が記載されているが、今後は、この内容がより重篤度が高い内容であることも踏まえ、服薬指導時には、個人の体質や服用歴などのバックグラウンドを詳細に収集・確認し、この時点での危険因子の抽出が必要である。薬の情報提供とは緊急時の対処方法などをより具体的内容を説明し、患者が理解できていることの確認が必要である。

また、外用薬に関しては、使用しても改善傾向がみられなかったり、逆に悪化傾向を示すようであれば、ただちに中止をする旨を販売時に購入者に説明し適確に対応する必要がある。服用日数は、皮膚・皮下組織障害と肝臓・胆道系障害を発症した症例は、それぞれ 180 日、150 日と比較的長期間薬剤を使用する傾向を得た。一般用医薬品は、軽度な疾患の症状の改善が目的であるため、一応の使用期限の目安があり、症状の改善が見られない場合は、使用を一端中止し、医療機関への受診が望ましいとされている。たとえば、非ステロイド性軟膏などの外用薬は一般に 1～2 週間の使用に限られ、一方、水虫薬は、最低でも 4 週間の治療期間と再発予防のプラスαの治療機関使用が必要など、使用目的によって、皮膚症状の変化とともに具体的な用法説明が必要となる。

本調査結果から、消毒剤や殺菌剤を 2 週間以上の長期にわたって使用し、接触性皮膚炎を起こしている症例が多かったため、今後、添付文書に記載されている外用薬の使用目的と期間の情報を外箱などへも印字し、的確かつわかりやすい情報として表示し、症状に応じた販売時の説明の徹底が必要である。

3) 有害事象発症後の中止日と受診日との関係

3 つの有害事象のうち、免疫系の有害事象の中止日は、0 日に約 80%を中止し、60%が受診するなど、皮膚・皮下組織障害や肝・胆道系障害の 2 つの有害事象に比較し、対応が少し早い傾向を得たが、2 割の患者に対応の遅れが生じていた。皮膚・皮下組織障害では 2 割の患者に受診が遅れがあり、肝・胆道系は中止日と受診日がほぼ同時であった。免疫系の有害事象は、アナフィラキシー症状が 42.9%、SJS 22.2%、TEN 16.3%であった。その後の適切な対応の遅れが予後を悪化もしくは不良に導くため、治療を一刻もいそぎ、適切な対応と対処への説明が必要である。SJS や TEN は、早期発見・薬物使用中止、早期治療が肝要で、治療開始日が平均 3.3 日であるものの、中には 20 や 40 日以降の報告もあり、その対応の遅れが専門家間で問題視されている⁹⁾。本内容は、添付文書中、「相談すること」に記載され、症状の記載はあるが、その後の具体的な対応の記載はないため、医療従事者は具体的内容を確認し、購入者にその旨も含めて説明することが必要である。

薬疹は、原因薬剤の中止が最も確実な方法であるが、症状が発現した日に中止している割合は 56%で、残りはその後も気がつかずに投与を続けているため、何か症状に異変があった際の対応の仕方を販売時によく説明する必要性も示唆された。湿疹・皮膚炎発症と薬剤投与日数の関係は、主に 1~3 目と、10~15 日目に発症する 2 相性であった。通常の薬疹は、内服で 1~2 週間、あるいは、4 週~6 カ月と遅発性に発症することも知られているので、長期間にわたってその後を注意していくことが必要である。

4) 平均服用日数

皮膚・皮下組織障害 6.22 日、免疫系障害 1.88 日、肝胆道系障害 15.9 日と、それぞれの有害事象によって、平均服用日数は異なっていた。肝障害はとりわけ、鎮痛剤を長期に服用する傾向が見られた。鎮痛剤や催眠鎮静剤の長期服用は、薬剤の依存性や耐性化が問題視され、例えば、頭痛時の鎮痛剤の長期服用は、薬剤性頭痛も引き起こすことを患者に説明し、鎮痛薬に頼らないことの説明も必要である。

5) 薬疹に見る薬物アレルギーの交叉反応

薬疹には、同系または、その他の物質による交叉反応により、薬疹が発症することが知られている。皮膚・皮下組織障害を発生した症例で、今までの薬物服用歴からみる薬物の副作用やアレルギー歴の有無を図 29 (図 29. 皮膚・皮下障害を発生した症例の副作用歴) に示す。

内服薬 7.9%、外用薬 6.1%と約 1 割未満が何らかの薬の副作用歴を持っていた。消炎鎮痛剤とエステル系局所麻酔剤、SH基含有薬剤は、薬剤アレルギー性の疾患の薬疹を起こしやすいとされているが、本調査母集団では、必ずしもその関連は見られなかった。各薬疹の発疹型に関係する薬剤中、一般用医薬品と関連が深い医薬品は、サリチル酸、ピラズロン系消炎鎮痛剤、局所麻酔剤、抗ヒスタミン剤、ヨード製剤、消炎酵素製剤、ビタミン剤、ステロイド剤、感冒剤などが考えられ、また、皮膚・皮下組織障害が一般用医薬品の有害事象として最も多かったことから、本症例結果から得た薬剤とどまらず、今後、皮膚・皮下障害への服薬指導を配慮する必要性が示唆された。

6) アセトアミノフェン

アセトアミノフェンは、中毒性の肝障害の副作用と、アレルギー性機序の SJS や TEN などの免疫学的副作用を発症する可能性が知られている。単回投与時で 1 日 7.5 g 肝障害発現量であり、一方では、1 日 2.4 g や 2.7 g の少量服用においても重篤な肝障害を発症した症例も報告されている^{10) 11)}。現在、一般用医薬品で発売されている商品のうち、タイレノール A は 7.2 g / 1 箱、バファリンプラス 7.2 g / 48 包はいずれも 1 箱を全て服用した場合が、肝障害を十分起こしうる用量となる。また、アセトアミノフェンは、CYP2E1 の誘導を促進する要因、例えば、アルコール常飲者、絶食、肥満、糖尿病、イソニアジド服用などがある場合は、少ない用量であっても、中毒症状を発現する可能性が示唆され、注意が必要である。

さらに、多くの一般用医薬品が肝障害をもたらす可能性のあるプロムワレリル尿素やエテンザミドなどの合剤であることも考慮すると、中毒用量は目安であって、

販売時に患者背景（生体側因子、服用歴など）を詳細に確認する姿勢が必要である。また、中毒症状の初期症状は、食欲不振、吐き気、嘔吐などの消化器症状が数時間後または 48 時間以内に起こることが知られており、この時間的経過と臨床症状を再度認識する必要がある。

さらに、今回アレルギー性機序の SJS や TEN の発症に関わる多くの症例を得た。投与後の発症日数は 1 日が大半であり、早期の判断を必要とすることが示唆された。一般に、発症前に薬剤服用歴がある例は 88.3%、薬剤誘導例 53.4%といわれるが、本症例では、SJS では 14.3%、TEN では 4.9%とその因果関係は低い結果であったが、患者背景に関わる個人情報がある有害事象発症要因となるので、これらの成分の入った商品、即ち、風邪薬や解熱鎮痛薬、鎮咳去痰薬などは、個々の患者背景を詳細に確認することが要求される。

7) 過量服用による中毒内容と依存性の問題

941 例中、過量服用の薬剤は、解熱鎮痛薬が最も多く、そのほか、風邪薬、鼻炎薬、催眠薬、便秘薬などであった。その中で最も多かったのは、解熱鎮痛薬のナロンエースであった。発症した有害事象の症状は、白血球減少症、横紋筋融解症、意識レベル低下、譫妄、小脳性運動失調、痙攣、心筋症、薬物離脱性けいれん、食道炎、血圧上昇、不整脈、肝機能異常など様々であった。

乱用の根拠の一つとして、ブランド志向性があげられ¹²⁾、本調査で多く報告されたナロンエースは、ナロンのブランド中、最も売り上げも高く、その相関がみられた薬剤の一つである。1980 年代にブロン液の乱用が社会的問題となりその後処方変更の対処がなされたものの、錠剤は剤型の相違から同一ブランドであっても処方変更されず、現在に至っている。しかも、従来のブロンのブランド力などの背景も手伝って、最近では、依存性成分メチルエフェドリン含有製剤の錠剤を服用し、依存性をきたした症例が報告された¹³⁾。依存性薬物の反復投与は、比較的早期から ventral tegmentum area (VTA A10) 一側座核ドーパミン神経系が賦活され、賦活の繰り返しにより異常なニューロンネットワークが形成され精神依存や精神症状が惹起され、機能的・形態学的異常が生じることが SPECT などを用いて明らかにされてきている。また、一般用医薬品の中枢性作用薬に含有されることが多いカフェインが、依存形成を増強していることも示唆されている¹⁴⁾。

さらに、催眠薬のブロムワレリル尿素は、血中で Br を遊離し、体内の Cl⁻と置換して、脳脊髄液中へも大量に移行し、大脳皮質を興奮させるが、腎からの排泄が遅く、過量服用になりがちなので、慢性中毒をおこしやすいといわれている。常用量でも長期間常用し続けると、体内に蓄積され、中毒量の血中濃度でなくとも、脂溶性のある製剤であるため体内に長くとどまり、中毒症状を引き起こすことがある¹⁵⁾。しかも、慢性中毒では、ブロマイド疹が発現し、幻覚・錯乱・せん妄など精神神経障害と依存を引き起こす薬剤であり、連用により耐性化もする。

以上のように医薬品の過量服用・乱用・依存は深刻な社会問題であり、一般用医薬品では、鎮痛薬・鎮咳薬・睡眠薬など中枢神経系薬物中、その代表的な商品は、「ナロン」「セデス」「ブロン」などが乱用・依存性ある薬物として報告されている¹⁶⁾。これらの薬剤は、2002 年度の各薬効群の販売実績において、解熱鎮痛薬領域では、ナロンとセデスが総計 24.6%で上位 5 位以内、鎮咳去痰薬領域では、ブロンが 18.5%の 1 位をしめ、いずれの薬剤もその薬効群の中で大きな比率を保有している¹⁷⁾。本調査での母集団では、過量服用は全症例数中 3.1%/29 例とその割合は低か

ったが、今後、セルフメディケーションが推進し、様々な販売経路が拡大した場合、過量服用・誤飲・連用・依存性など、起こりうる有害事象は増加することが懸念される。

8) 文献調査に関して

①日本における医療用、一般用全てを含めた消炎鎮痛薬の有害事象報告に関する文献検索結果（医学中央雑誌）では、有害事象の報告数では、医療現場で汎用度の高いアスピリンの例数が最も多く、ついでアセトアミノフェンで、その有害事象の内容も一般用医薬品に限定した本調査内容とは質的に異にしていた。即ち、アスピリンでは、アスピリン喘息を主とするアレルギー性作用が最も多く、アセトアミノフェンでは、中毒作用に占める割合が多かった。一方、アリルイソプロピル尿素やエテンザミドなど、一般用医薬品に限定される成分は、薬疹に高い発症数をしめした。

これらの結果から、各薬物の使用量の違いや、患者自体の既往歴の違いが、副作用発症と関連することも予想されるが、アスピリンとアセトアミノフェンの2つの薬物は、服用する目的や内容によって有害事象の種類やその範囲が変わる可能性があることを示唆したため、予期せぬ副作用が発症しないためにも、服用目的と患者背景に対する服用方法に細心の注意を要する薬物である。

②アリルイソプロピルアセチル尿素とエテンザミドは、固定薬疹を発症する可能性が高いことに、考慮すべきである。

③アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、ブロムワレリル尿素の薬物は、ここ最近毎年似た推移の中毒性の有害作用を発症する傾向を得たことから、これらの薬物の服薬コントロールは、専門家を介した服薬チェックがなされていないことも推察される。従って、今後、これらの薬物の中毒性有害作用を減少させるためには、販売時に薬剤師などの専門家が介在し、適正な服用方法や起こりうる有害事象を説明することによって、誤飲も含めた中毒状況減少への介入が必要である。また、自殺や乱用目的の生活者も 5.4%存在するため、その認識も含めて店頭での薬剤師の生活者に対する対応を改善していくことも必要である。

5. 今後の課題

副作用収集制度は、従来薬局モニター制度から、平成 9 年に全医療機関・薬局を対象とした報告制度に変更したことによって、報告数は、前年度 1914 件から 3730 件へと増加し、平成 14 年には、4195 件へと増加している。また、平成 8 年薬剤師法 25 条の 2 の服薬指導の義務化が契機となって、適正使用推進への意識が大きく変化した。さらに、副作用報告制度は、平成 15 年度の 7 月からの新制度法制化によって、医師、歯科医師、薬局などの医療機関から直接厚生労働省へ有害事象報告が義務化され、2003 年には、2002 年の 28,416 件を超える 33,403 件と過去最高を記録した。今後もさらにその報告数は増加することが予測される。

本調査結果を通じ、医薬品の安全性に関する今後の課題を以下に列挙する。

1) 安全シグナルの評価の確立

安全シグナルの評価とは、疾患特性の有効性と有害事象とのバランスから、そのリスク比を算出することで、薬の正しい評価には、ベネフィットとリスクの評価が望ましい。従来の有害事象の自発報告は母数が不明なため、相互比較するには不十分なデータである。したがって、今後は、有効性情報も考慮したリスク比を考慮することが総合的評価の観点から必要である内容が CIMOS の活動部会から提言されている¹⁸⁾。その際、「重篤度」「持続時間」「発生率」の 3 つのリスクファクターの評価が必要とされるため、これらの内容を考慮して有害事象の内容を層別し、データ収集すべきである。

2) 層別解析の必要性

個々の有害事象、特定の有害事象、器官別の有害事象など、従来のイベント収集だけでなく重要な因子の層別解析をし、より個別性のあるデータでの解析から、事象の選択的因子を抽出する。それには、既存のデータベースを活用し、ベースラインを作っていくことが必要である。

3) 電子媒体を利用した情報管理によるデータベース構築と事象のスコア化

一般に、有効性情報で通常考えられている「データの科学的妥当性」「一貫性」「整合性」に対する注意深さが安全性情報には欠けていることが指摘されている。そこで、今後は、安全性データのエビデンスを構築していくために、事象内容のグレード分類に伴う内容が記載しやすいよう、フォーム内容の再編成とスコア化によるデータの標準化などの改良が望ましい。最近では、治療内容はガイドライン化されているので、患者個人のバックグラウンドのステージと治療のステージがわかる記載方式も必要である。

また、近い将来には、情報の収集と報告が電子媒体で実施かつ管理できる際には、電子報告用紙に記載事項を記入するとともに、選択個目を設け、各医学的内容の閲覧や参照できる機能も特化し、報告者が有害事象の一般的内容を閲覧して選択することで、不足する情報内容の理解や意識の統一も図り、日々変化する医療内容に対応する正しい情報の報告が望まれる。

また、情報の電子化を活用するには、従来のお薬手帳だけでなく、患者情報を格納した電子保険証を利用し、患者個人情報の保持と保護が、患者情報の一元化に役立つものと思われる。

4) リスクとなる要因抽出のカテゴリーを拡大する

- ①副作用歴は、医薬品等という記載ではなく、昨今の食品との兼ね合いも考慮した再分類が必要。
- ②臨床検査値を記載し、データ解析に生かす。その際、検査値異常なのか、有害事象によるものか双方を拾う。
- ③器官別有害事象の項目と、各項目の詳細分類を選択できる見本の添付（例えば、皮疹内容の区別）

5) 安全対策システムの流れとデータマイニング—予測システム構築—

今後は、起こった有害事象内容から、リスク分析を実施し、予測対応型、さらには予防対応も考慮できるような最適化の内容も構築し、市販後安全性システムの方角性をよりよい方向性に導くことが必要である。

そのシステムの流れの概念図を図 30(図 30. 安全性対策システムのサイクル) に示す。

4つの流れうち、現在では、「情報収集」に当たる部分の有効性も加味した十分なデータが蓄積されていないため、今後は特に、個人が体験した患者情報の詳細をフォロー・収集することが、次の「対策」のステップに繋がる。日本においては、どのステップも内容が希薄であるため、マイニングする成功モデルが構築できない。二章の海外の医薬品安全対策システムでは、国によっては、入念な「対策」のために医薬品情報のツールが開発されているが、そのシステムに対する保障度を認められないのは、最初のステップの情報収集が一般用医薬品では難しいことに起因している。従って、どのカテゴリーも十分な内容のフォローすることで、有害事象の予測するデータマイニングへのステップを築く一助につながる。マイニングが可能となることで、最適化へ導き、データの予測や予防対策へとつながり、医薬品適正使用への一連の流れにより、有害事象を重症かつ拡大しない医薬品の安全性のサイクルが完成され、一人でも多くの患者に貢献できることが期待される。

6) 医薬品安全性監視計画 (Pharmacovigilance Plan) —E2E—への参加

今後の新医薬品の安全対策業務は、有害事象報告の収集だけではなく、積極的サーベイランス（薬剤イベントモニタリング）や比較観察研究（横断的研究・コホート研究など）などを通じて、医薬品の臨床成績と安全性内容も有害事象とともにフォローすることで、有害事象発症の拡大の防止や危険因子の抽出等に貢献していくことが求められている。従って、スイッチ OTC 薬以外の一般用医薬品も含めて従来試みられた AUT など考慮し、その医薬品の使用実態試験と有害事象が一体となってエビデンスを検証する総合的システムが望まれる。

「一般用医薬品の有害事象症例報告に関する研究」付図表

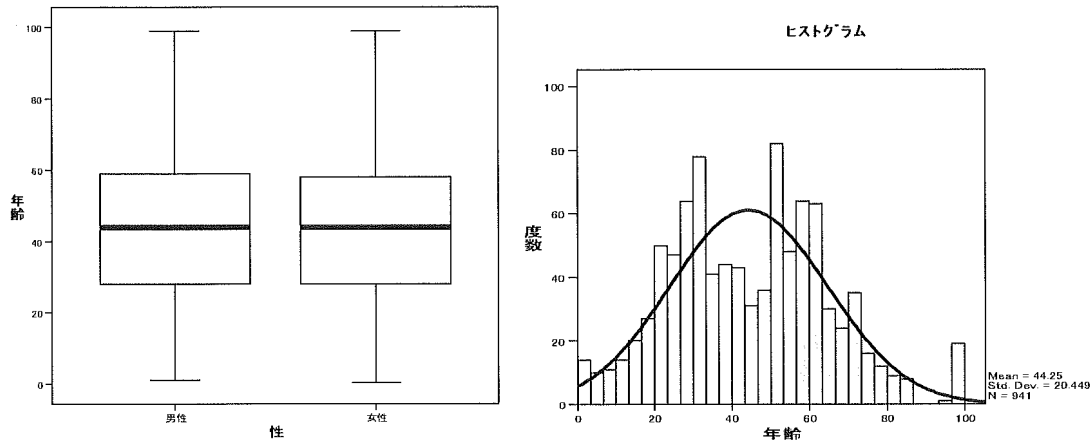


図1 一般用医薬品服用後に有害事象を発症した母集団の性差と年齢の分布

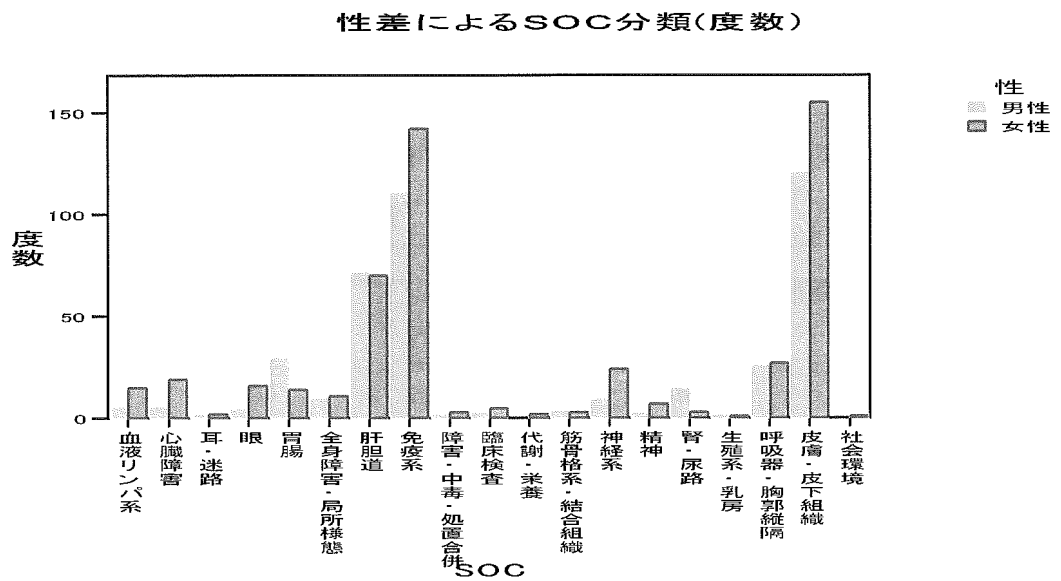


図2 一般用医薬品の性差とSOC分類との関係

有害事象を発症した薬効群の内訳(度数)

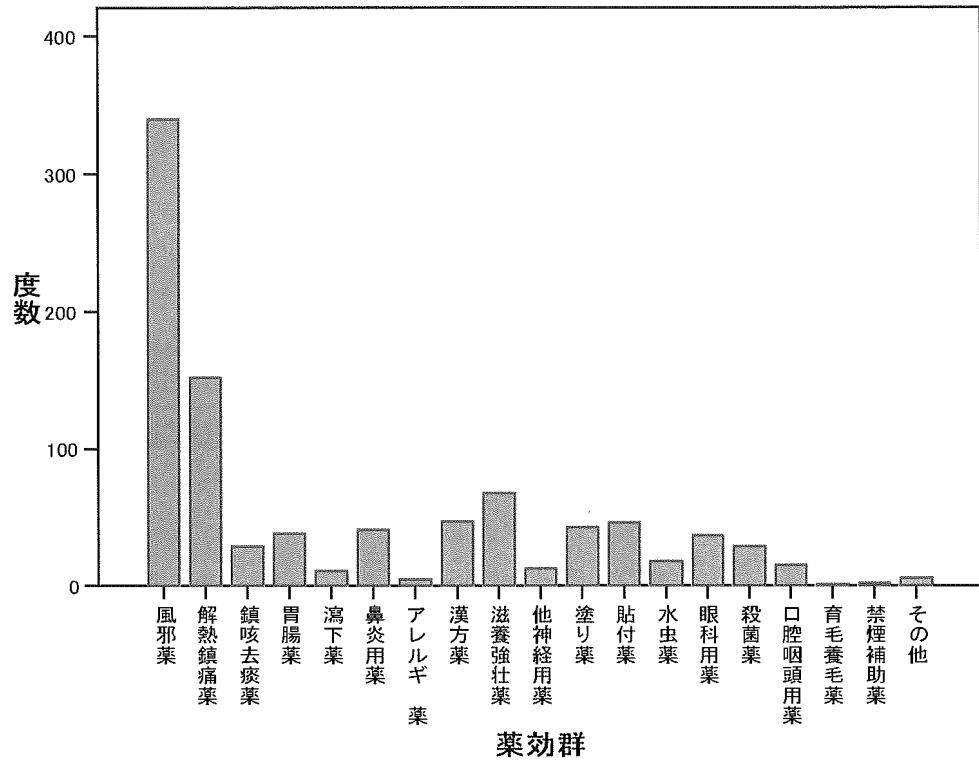


図3 有害事象を発症した各薬効群の内訳 (度数)

表1 有害事象を発症した各薬効群の内訳 (度数)

薬効群		度数	パーセント	有効パーセント	累積パーセント
有効	風邪薬	340	36.1	36.1	36.1
	解熱鎮痛薬	152	16.2	16.2	52.3
	鎮咳去痰薬	29	3.1	3.1	55.4
	胃腸薬	38	4.0	4.0	59.4
	瀉下薬	11	1.2	1.2	60.6
	鼻炎用薬	41	4.4	4.4	64.9
	アレルギー薬	5	.5	.5	65.5
	漢方薬	47	5.0	5.0	70.5
	滋養強壮薬	68	7.2	7.2	77.7
	他神経用薬	13	1.4	1.4	79.1
	塗り薬	43	4.6	4.6	83.6
	貼付薬	46	4.9	4.9	88.5
	水虫薬	18	1.9	1.9	90.4
	眼科用薬	37	3.9	3.9	94.4
	殺菌薬	29	3.1	3.1	97.4
	口腔咽喉頭用薬	15	1.6	1.6	99.0
	育毛養毛薬	1	.1	.1	99.1
	禁煙補助薬	2	.2	.2	99.4
	その他	6	.6	.6	100.0
	合計	941	100.0	100.0	

OTC薬の有害事象の分類(度数)

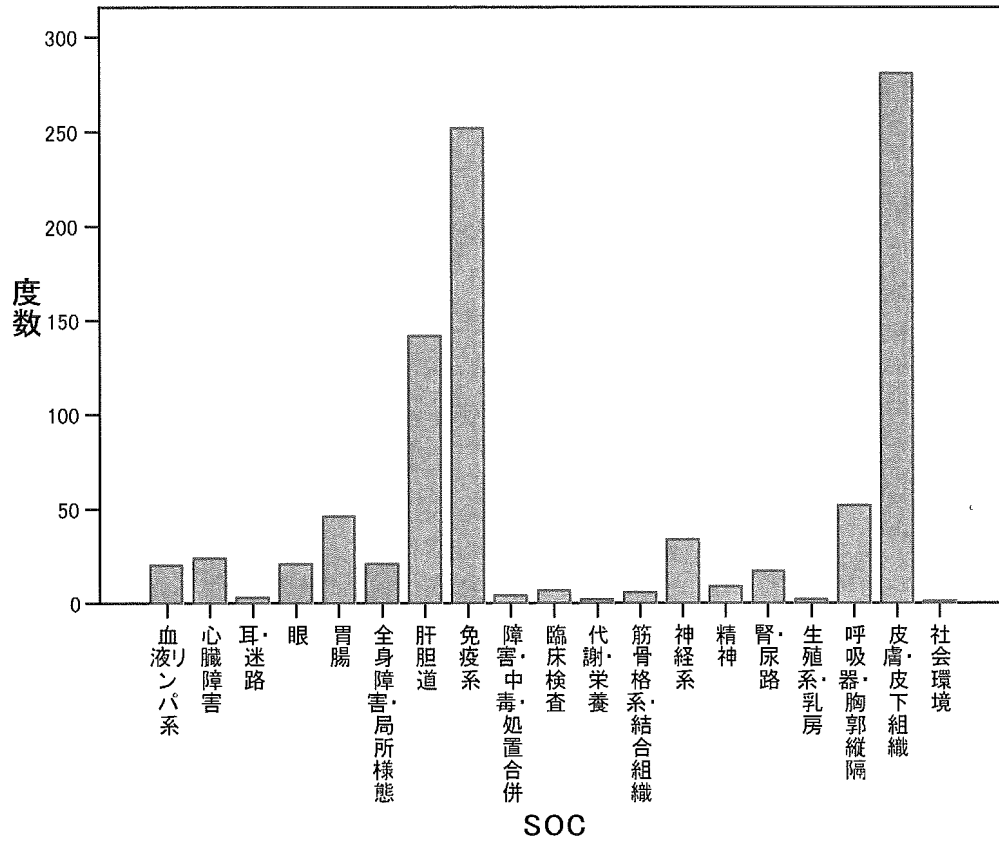
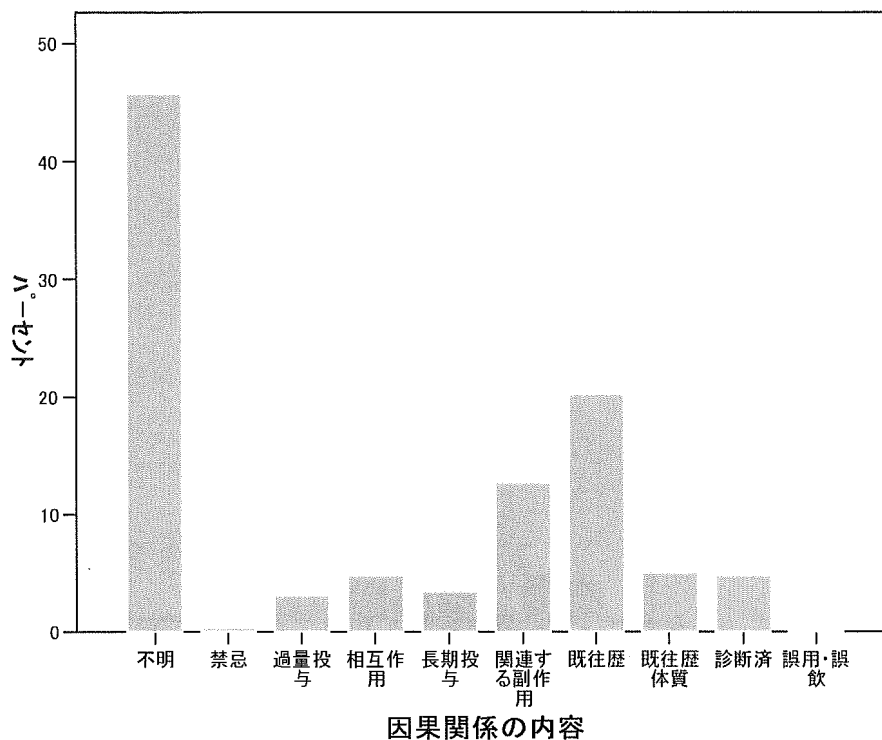


図4 SOC分類による一般用医薬品の有害事象の内訳(度数)

表2. 一般用医薬品のSOC分類の内訳

SOC		度数	パーセント	有効パーセント	累積パーセント
有効	血液リンパ系	20	2.1	2.1	2.1
	心臓障害	24	2.6	2.6	4.7
	耳・迷路	3	.3	.3	5.0
	眼	21	2.2	2.2	7.2
	胃腸	46	4.9	4.9	12.1
	全身障害・局所様態	21	2.2	2.2	14.3
	肝胆道	142	15.1	15.1	29.4
	免疫系	252	26.8	26.8	56.2
	障害・中毒・処置合併	4	.4	.4	56.6
	臨床検査	7	.7	.7	57.4
	代謝・栄養	2	.2	.2	57.6
	筋骨格系・結合組織	6	.6	.6	58.2
	神経系	34	3.6	3.6	61.8
	精神	9	1.0	1.0	62.8
	腎・尿路	17	1.8	1.8	64.6
	生殖系・乳房	2	.2	.2	64.8
	呼吸器・胸郭縦隔	52	5.5	5.5	70.4
	皮膚・皮下組織	278	29.5	29.5	99.9
	社会環境	1	.1	.1	100.0
	合計	941	100.0	100.0	

一般用医薬品の有害事象発現にかかわる因果関係の内容



因果関係

	度数	パーセント	有効パーセント	累積パーセント
有効 不明	430	45.7	45.7	45.7
禁忌	3	.3	.3	46.0
過量投与	29	3.1	3.1	49.1
相互作用	45	4.8	4.8	53.9
長期投与	32	3.4	3.4	57.3
関連する副作用	119	12.6	12.6	69.9
既往歴	190	20.2	20.2	90.1
既往歴体質	47	5.0	5.0	95.1
診断済	45	4.8	4.8	99.9
誤用・誤飲	1	.1	.1	100.0
合計	941	100.0	100.0	

図5 一般用医薬品の有害事象発現にかかわる因果関係の内容

表 3 薬効群とSOCのクロス表

薬効群とSOCのクロス表

薬効群	SOC																				合計
	解熱鎮痛	抗アレルギー	消化器	眼	皮膚	泌尿器	呼吸器	循環器	精神神経	骨格筋	検査	その他	免疫系	血液	内分泌	肝臓	腎臓	胃腸	眼	皮膚	
風邪薬	13	5	2	2	4	10	69	109	1	3	1	5	7	1	7	1	33	67	0	340	
解熱鎮痛	2	4	0	0	5	4	22	63	0	0	1	0	8	4	2	0	5	32	0	152	
鎮咳法	0	0	1	0	4	1	2	8	1	0	0	0	2	0	0	0	3	7	0	29	
胃腸薬	0	0	0	0	2	1	20	4	0	0	0	0	1	0	0	0	1	9	0	38	
瀉下薬	0	1	0	0	7	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	11	
鼻炎用	0	5	0	0	2	1	5	13	1	0	0	0	4	0	1	0	2	6	1	41	
アレルギー	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	
漢方薬	2	0	0	0	4	0	10	5	0	2	0	1	2	2	5	1	6	7	0	47	
滋養強	3	4	0	0	11	1	9	12	0	0	0	0	5	1	0	0	1	21	0	68	
他神経	0	0	0	0	0	0	3	2	1	0	0	0	3	0	1	0	0	3	0	13	
塗り薬	0	1	0	0	2	1	0	5	0	0	0	0	0	0	1	0	0	33	0	43	
貼付薬	0	2	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	39	0	46	
水虫薬	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	0	18	
眼科用	0	1	0	18	0	1	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	37	
殺菌薬	0	0	0	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0	1	0	0	0	22	0	29	
口腔用	0	0	0	0	1	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	15	
育毛薬	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
禁煙剤	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	
その他	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2	0	6	
合計	20	24	3	21	46	21	142	252	4	7	2	6	34	9	17	2	52	278	1	941	

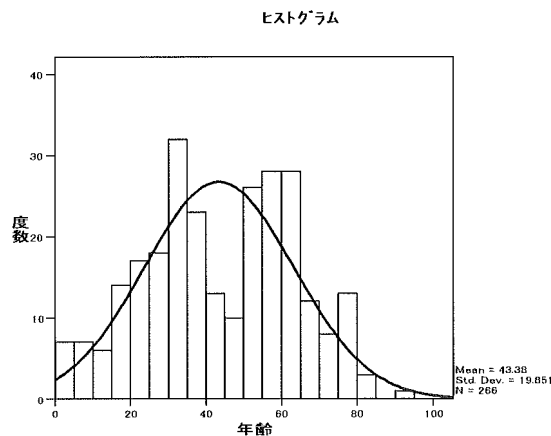
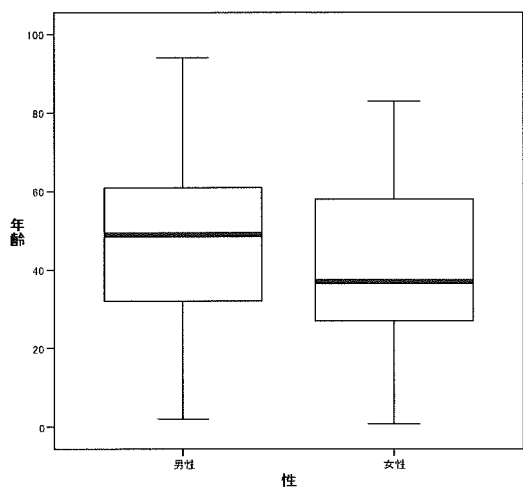
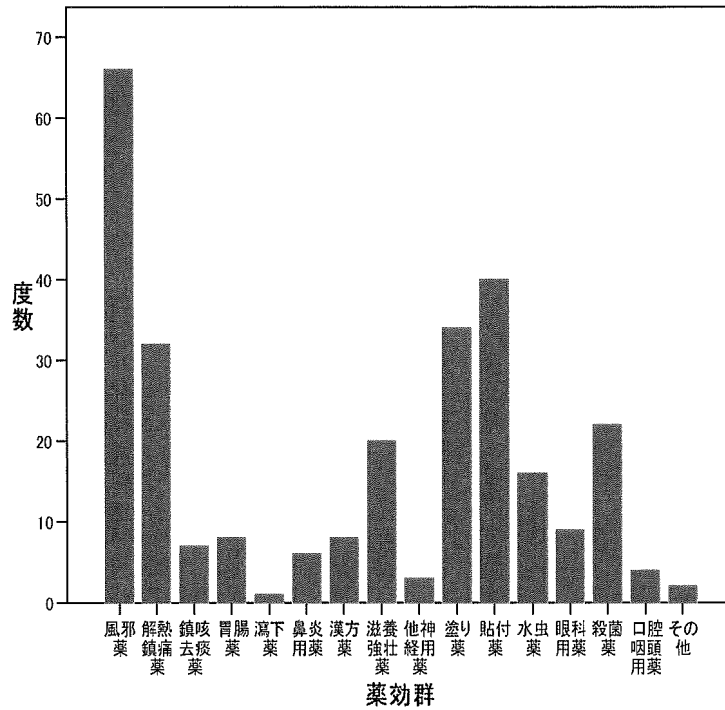


図 6 男女の年齢分布と年齢の度数分布

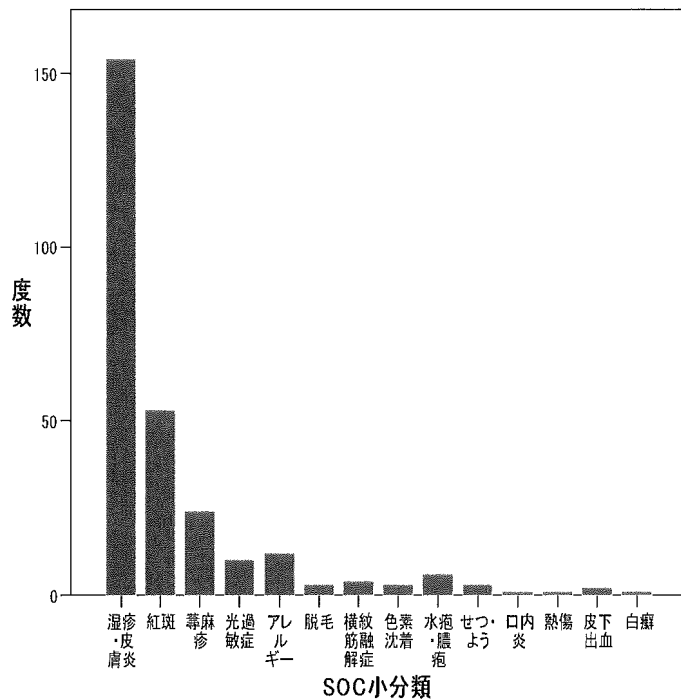
皮膚・皮下組織障害を発症した薬効群



	度数	パーセント	効パーセント	積パーセント
有効風邪薬	66	23.7	23.7	23.7
解熱鎮痛薬	32	11.5	11.5	35.3
鎮咳去痰薬	7	2.5	2.5	37.8
胃腸薬	8	2.9	2.9	40.6
瀉下薬	1	.4	.4	41.0
鼻炎薬	6	2.2	2.2	43.2
漢方薬	8	2.9	2.9	46.0
滋養強壮薬	20	7.2	7.2	53.2
他神経薬	3	1.1	1.1	54.3
塗り薬	34	12.2	12.2	66.5
貼付薬	40	14.4	14.4	80.9
水虫薬	16	5.8	5.8	86.7
眼科薬	9	3.2	3.2	89.9
殺菌薬	22	7.9	7.9	97.8
口腔咽頭薬	4	1.4	1.4	99.3
その他	2	.7	.7	100.0
合計	278	100.0	100.0	

図7 皮膚皮下組織障害を発症した薬物群の分布と割合

皮膚・皮下組織障害の内訳(度数)



	度数	パーセント	効パーセント	積パーセント
有効湿疹・皮膚炎	154	55.6	55.6	55.6
紅斑	53	19.1	19.1	74.7
蕁麻疹	24	8.7	8.7	83.4
光過敏症	10	3.6	3.6	87.0
アレルギー	12	4.3	4.3	91.3
脱毛	3	1.1	1.1	92.4
横紋筋融解症	4	1.4	1.4	93.9
色素沈着	3	1.1	1.1	94.9
水疱・膿疱	6	2.2	2.2	97.1
せつ・よ	3	1.1	1.1	98.2
口内炎	1	.4	.4	98.6
熱傷	1	.4	.4	98.9
皮下出血	2	.7	.7	99.6
白癬	1	.4	.4	100.0
合計	277	100.0	100.0	

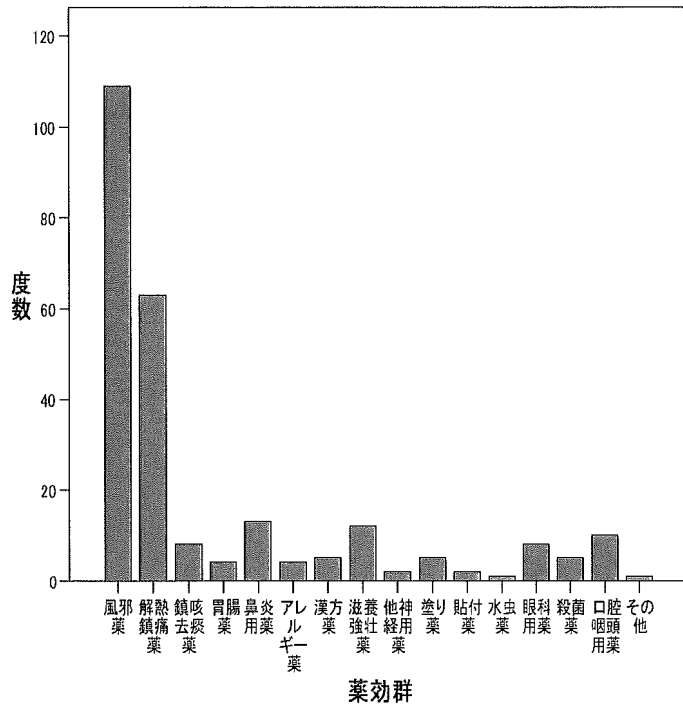
図8 皮膚・皮下組織障害の内訳とその割合

表 4 薬疹の発疹型とその頻度

(標準皮膚科学 池田重雄監修 医学書院より抜粋)

発疹型	頻度 (%)
紅斑丘疹型	46.6
多形紅斑型	13.3
紅皮症型	7.3
湿疹型	6.8
蕁麻疹型	4.9
苔癬型	4
固定疹型	3.3
紫斑型	2.9
光線過敏症	2.7
色素沈着型	2.2
座瘡型	1.5
紅斑性狼瘡型	0.7
水疱型	0.5
中毒性表皮壊死融解症	0.4

薬効群



薬効群	度数	パーセン	効パーセ	積パーセ
有交風邪薬	109	43.3	43.3	43.3
解熱鎮痛薬	63	25.0	25.0	68.3
鎮咳去痰薬	8	3.2	3.2	71.4
胃腸薬	4	1.6	1.6	73.0
鼻炎薬	13	5.2	5.2	78.2
アレルギー薬	4	1.6	1.6	79.8
漢方薬	5	2.0	2.0	81.7
滋養強壮薬	12	4.8	4.8	86.5
他神経薬	2	.8	.8	87.3
塗り薬	5	2.0	2.0	89.3
貼付薬	2	.8	.8	90.1
水虫薬	1	.4	.4	90.5
眼科用薬	8	3.2	3.2	93.7
殺菌薬	5	2.0	2.0	95.6
口腔咽頭用薬	10	4.0	4.0	99.6
その他	1	.4	.4	100.0
合計	252	100.0	100.0	

図9 免疫系有害事象を発症した各薬効群の内訳と割合

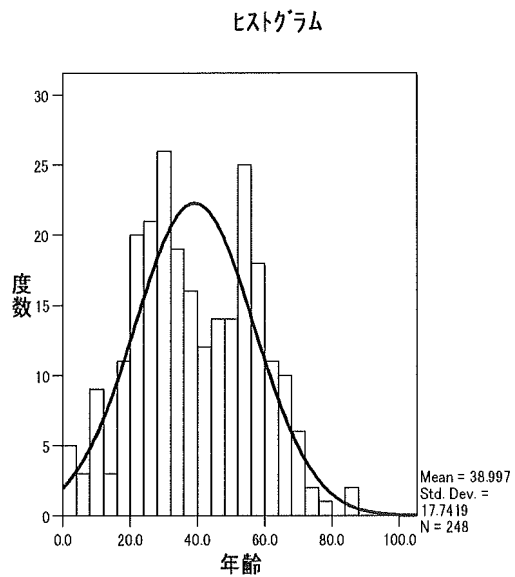
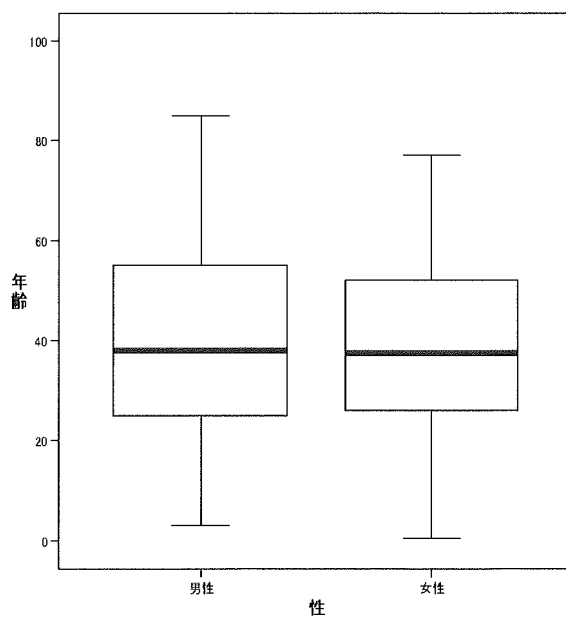
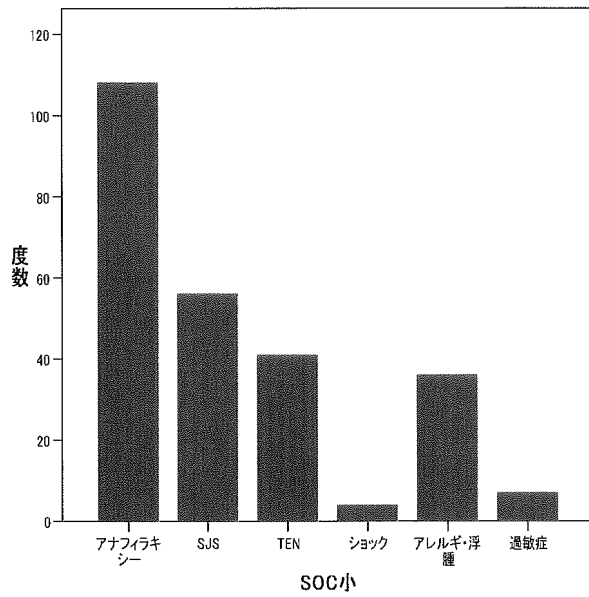


図10 免疫系有害事象を発症した属性：男女差と年齢の分布

SOC小分類



SOC小

	度数	パーセン	効ハ	積ハ
有効アナフィ	108	42.9	42.9	42.9
SJS	56	22.2	22.2	65.1
TEN	41	16.3	16.3	81.3
ショック	4	1.6	1.6	82.9
アレルギ	36	14.3	14.3	97.2
過敏症	7	2.8	2.8	100.0
合計	252	100.0	100.0	

図 11 疫系有害事象の SOC 小分類とその割合

表 5 各薬効群と SOC の小分類との関係

薬効群 と SOC小 のクロス表

薬効群	SOC小							合計
	アナフィラキシー	SJS	TEN	ショック	アレルギ・浮腫	過敏症		
風邪薬	29	39	27	3	9	2	109	
解熱鎮痛薬	33	15	10	1	3	1	63	
鎮咳去痰薬	5	0	0	0	3	0	8	
胃腸薬	2	0	0	0	1	1	4	
鼻炎薬	6	0	1	0	6	0	13	
アレルギー薬	1	0	0	0	2	1	4	
漢方薬	2	1	2	0	0	0	5	
滋養強壮薬	4	0	0	0	8	0	12	
他神経用薬	0	0	1	0	1	0	2	
塗り薬	3	0	0	0	2	0	5	
貼付薬	2	0	0	0	0	0	2	
水虫薬	0	0	0	0	0	1	1	
眼科用薬	7	1	0	0	0	0	8	
殺菌薬	5	0	0	0	0	0	5	
口腔咽頭用薬	9	0	0	0	0	1	10	
その他	0	0	0	0	1	0	1	
合計	108	56	41	4	36	7	252	