

201328025A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス

総合研究事業

一般用医薬品における、  
化学合成品等のリスク区分の見直しと  
漢方製剤の安全性確保に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

(H24-医薬-指定-013)

研究代表者 合田 幸広

平成 26 (2014) 年 3 月



## 目 次

I 総括研究報告書	
一般用医薬品における, 化学合成品等のリスク区分の見直しと漢方製剤の安全性確保に関する研究	
合田 幸広	1
II 分担研究報告書	
1. 添付文書改訂および副作用報告に基づく化学合成品のリスク区分の見直し	
石井 邦雄	9
2. 一般用医薬品における, 化学合成品等のリスク区分の見直しにおいて量的制限の考え方を化学薬品に導入する必要性と適否の検討	
大谷 壽一	21
3. 効能効果の表現がセルフメディケーションにふさわしくない一般用医薬品の取り扱いについての検討	
望月 眞弓・橋口 正行	33
4. 一般用医薬品(漢方製剤)の適正使用を支援するiPad用アプリの開発	
望月 眞弓・浅野 孝・岡崎 光洋・橋口 正行	49
5. 漢方製剤の安全性確保に関する研究	
「安全に使うための漢方処方の確認票」シートの作成	
合田 幸広・袴塚 高志・牧野 利明・渥美 さやか	57
6. 漢方製剤の安全性確保に関する研究	
「安全に使うための漢方処方の確認票」の実用化に向けたアンケート調査	
合田 幸広・袴塚 高志・牧野 利明・渥美 さやか	95
7. 漢方製剤の安全性確保に関する研究	
「安全に使うための漢方処方の確認票」の周知活動	
合田 幸広・袴塚 高志・牧野 利明・渥美 さやか	121
III 研究成果の刊行に関する一覧表	131

## 一般用医薬品における、化学合成品等のリスク区分の見直しと 漢方製剤の安全性確保に関する研究

研究代表者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長 合田幸広

研究要旨 一般用医薬品における化学合成品等のリスク区分の見直し：本邦で承認・市販されている一般用医薬品のうち、平成 25 年度に新たに副作用報告があった一般用医薬品（第 2 類および第 3 類一般用医薬品）について、薬理学的観点からリスク区分の見直しが必要か否かを、昨年度に実施した研究に加えて検討した。その結果、第 2 類または第 3 類に分類されている医薬品の中にも、「重篤な副作用」が報告されているものや、その使用に当たって「患者背景」に十分な注意を払う必要があるものが存在することが明らかとなった。医薬品の適正使用のため、リスクの程度に応じた適切な区分の検討、リスクの程度に応じた積極的な提供等を念頭に、今後も新たに報告される副作用情報を随時精査していく必要があると考えられた。さらに、リスク区分に量的制限の考え方を導入することの必要性と適否を検討するために、既存の医薬品情報をもとに、通常よりも低用量の範囲における副作用のリスクを推定した。昨年度の非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）に加え、本年は、免疫抑制剤 1 種、β-ブロッカー 3 種、ステロイド 1 種 2 剤形について検討した。それらの結果を総合すると、AUC が常用量群の 3-20% 程度であれば全身性副作用は減少するものの完全には消失せず、20%以上では全身性副作用は無視できないことがわかった。従って、NSAIDs 以外の薬物についても、量的制限を導入しても、有効性を維持したまま安全性を高めることはできないと考えられた。また、昨年度、本邦で市販されている一般用医薬品のうち、生薬製剤および漢方製剤以外の化学合成品を含有する製剤について、その添付文書における「効能又は効果」を調査し、セルフメディケーションを実施する上で問題となる効能効果の用語を抽出した。さらに、抽出した用語の中で、生活者の理解度を改善するための表現方法（カッコ付き用語）についても検討した。本年度は、昨年度の検討においてカッコ付き用語の理解度が 80%に満たなかった 28 用語について、その要因を検討し、再度カッコ付き用語の修正案を作成し、理解度の改善を検討した。その結果、28 用語のうち、21 用語はカッコ付き用語の理解度が 80%以上となった。本検討により、全調査用語 280 用語のうち 273 用語はカッコ付き用語にすることによって理解度が 80%以上となった。これらの結果から、低理解度の用語に対し、本検討で作成したカッコ付き用語は有用であることが示唆された。さらに、本年度より、一般用医薬品（漢方製剤）の適正使用を支援する iPad 用アプリ（漢方方剤選択支援アプリ）を開発をスタートさせ、模擬症例を題材に処方選択の検証を行った。その結果、処方正解率の平均が約 55%となった。今後、処方正解率の向上のために、一般的ではない語句の平易化、曖昧な語句の言い換えを中心として、データベースで使用する語句の検討が必要であると考えられた。

漢方製剤の安全性確保に関する研究：一般用漢方製剤について安全性確保の観点から、体質・症状に応じた適切な使用方法を推進することを目的として、漢方医学の「証」に基づき使用者の体質・症状をチェックする「安全に使うための漢方処方の確認票」（「確認票」）の作成を行った。本年度は、本年度は 3 回の研究班会議と 1 回の拡大研究班会議を開催し、これまでに、日本薬局方の収載処方と、一般用としての販売高、処方の安全性等を考慮して、最終的な「確認票」作成対象候補処方 39 処方を決定した。さらに、これらの候補処方について「確認票」作成の優先順位を決定し、第二弾 8 処方と第三弾 16 処方の「確認票」シートを作成した。その結果、これまでに作成した「確認票」は、昨年度の 7 処方と合わせて 31 処方となった。また、これらについてポリプロピレン加工したシートを作成、より

現場に即した「確認票」とするため、先行した15処方に関し、一般薬局29店舗およびドラッグストア61店舗に配布、アンケート調査を実施した。その結果、「確認票」は販売者の情報用ツールとして有用であると高く評価された。一方で、消費者のセルフチェックのためには、「確認票」の仕様変更や周知が必要であることが示唆された。さらに、「確認票」の周知を目的として、学術集会における成果発表や関連業界のイベント等における情報提供及び広報活動を行った。その結果、病院、薬局（ドラッグストアを含む）、企業、大学等の幅広い業種に対して「確認票」を配布することができた。

#### 研究分担者

望月眞弓 慶應義塾大学薬学部教授  
石井邦雄 北里大学薬学部教授  
大谷壽一 慶應義塾大学薬学部教授  
橋口正行 慶應義塾大学薬学部准教授  
袴塚高志 国立医薬品食品衛生研究所生薬部部長  
牧野利明 名古屋市立大学大学院薬学研究科准教授

#### A. 研究目的

一般用医薬品は、薬事法第36条の3に従い、厚生科学審議会医薬品販売制度改正検討部会報告書（平成17年12月25日）に対応して、リスクの程度に応じて3グループに分類されている。他方、平成22年10月の安全対策調査会において、一般用医薬品に関する行政刷新会議の議論等の状況を踏まえ、販売制度が施行され一定期間が経過した後の副作用等報告状況や報告内容等を評価し、各リスク区分に振り分けられている一般用医薬品について安全性の検証等を行い、リスク区分の見直しを検討することとされた。さらに、調査会における議論の結果、漢方処方製剤以外の生薬製剤、漢方製剤、化学薬品配合剤の順に検討することとされ、見直しは、製造販売業者からの副作用報告に加え、購入方法、店舗での説明と適正使用に関する情報も収集し評価することとされた。

一般用医薬品のリスク区分の見直しについては、生薬製剤、漢方製剤、次いで化学薬品配合剤について、順次見直しを行っていくこととされている。これまでの検討の結果、既に、生薬製剤、漢方製剤については見直しが終了したが、後者については、調査会において一般用であったとしても、「証」にあった使用が安全性確保にとって重要であるとの意見がだされている。

このような背景の下、本研究では、まず、従前の研究「一般用医薬品生薬製剤のリスク区分見直しに関する研究」に続き、化学薬品配合剤について、調査会での議論に従い、以下の方針

に従って、リスク区分の見直しを検討する。1) 制度制定時に、成分毎に添付文書の内容を精査し区分を決定してきたことから、生薬成分等で行った様な個々の全成分についての再評価は行わない。2) 平成18年以降、医療用添付文書について禁忌、重大な副作用が変更となった成分についての見直しを検討する。3) 第1類及び指定第2類医薬品の考え方について、副作用等のリスクだけでなく、効能効果上のしぼり等についての考え方も考慮して検討する。その際、第1類医薬品については、制度制定時の考え方の妥当性について検討するとともに、指定第2類医薬品については、量的条件の導入の可否なども含め、制度制定時の考え方の妥当性について確認、整理し、再検討する。4) 効能効果の表現がセルフメディケーションにふさわしくない、一般用医薬品の取り扱いについては、表現の変更も視野に入れ検討する。

また、漢方処方製剤については、漢方を専門とする薬剤師及び医師、大学関係者、業界関係者からなる検討班を立ち上げ、別に行われた一般用漢方処方製剤の使用実態調査研究で、薬局における「証」の確認に有用であった「エントリー確認票」を参考としながら、使用量の多い漢方処方製剤を対象として、「安全に使うための漢方処方の確認票」（「確認票」）を順次作成する。

本研究は、厚生労働省医薬食品局安全対策課の指定研究であり、本研究班の成果に基づいた化学薬品配合剤の再分類は、同課に報告され、部会等での審議をへて、新規なリスク分類として厚生労働省告示されることになるため、本研究は、直接的に厚生労働行政に貢献するものといえる。また、一般用漢方処方製剤の「確認票」の作成も、調査会での議論に対応したものであり、同製剤の薬局での適切な販売と、適正使用に直接貢献するものである。

#### B. 研究方法

B-1. 添付文書改訂および副作用報告に基づく化学合成品のリスク区分の見直し

平成 26 年 2 月 12 日に開催された厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会において公表された「国内副作用報告の状況（一般用医薬品）」を用いて、副作用の内容を検討することで、リスク区分の再検討が必要と考えられた医薬品を抽出し、薬効分類別に整理した。B-2. 量的制限の考え方を化学合成品に導入することの必要性、適否の検討

一般用医薬品（OTC 薬）におけるリスク区分に量的制限の考え方を導入することの必要性と適否を検討するために、既存の医薬品情報をもとに、通常よりも低用量の範囲における副作用のリスクを推定した。すなわち、経口製剤を「常用量製剤」、局所適用製剤など、全身曝露が少ない製剤を「低曝露製剤」とし、両製剤間における臨床試験時の全身性副作用発現率と、そのときの推定 AUC との関係を解析した。本年対象とした製剤は以下の通りである。タクロリムス、カルテオロール、ベタキソロール、カルベジロール、ベタメタゾン（点眼剤、坐剤）。

本研究では、昨年度同様、「全身性副作用の発現率は AUC に依存し投与経路には依存しない」と仮定し、これらの薬物を対象に、常用量製剤と低曝露製剤における AUC と副作用発現率の関係を比較した。常用量製剤、低曝露製剤のいずれにおいても、AUC の値は、当該製剤の臨床試験において副作用発現率の調査対象となった患者群の推定一日量に対応する推定 AUC を用いた。推定一日量は、承認用量（承認用量に幅がある時は最低及び最高用量の平均）に等しいと仮定して算出した。副作用については MedDRA/J (Ver 16) を用いて SOC (器官別大分類; System Organ Class) ごとに再分類して比較した。複数の SOC が存在する場合は primary SOC を採用した。投与経路に依存した副作用や原疾患と一致する症状は除外して比較した。医薬品インタビューフォーム収集した副作用発現率と項目別副作用発現頻度の情報から、F 分布を用いて副作用発現率の 95% 信頼区間を求めた。

B-3. 効能効果の表現がセルフメディケーションにふさわしくない一般用医薬品の取り扱いについて

カッコ付き用語の作成：対象用語は、昨年度の調査にて、カッコ付き用語の理解度が 80% に満たなかった 28 用語とした。

カッコ付き用語の理解度調査：調査対象者は 18 歳以上 85 歳以下の生活者とした。目が悪く文字を読むことができない、認知機能が低下している等で調査ができない人は除外した。昨年

度の調査で作成した 28 用語について、平成 25 年 10 月 10 日から 20 日の間に、都内ドラッグストア及び、品川区「薬と健康の週間」街頭おくすり相談会において自記式アンケート調査を実施した。各群共通用語の理解度との差に関して、Fisher の正確確率検定を行った。カッコなし用語とカッコ付き用語の理解度の差の比較については Wilcoxon の符号付き順位検定を行った。これらの統計解析は SAS® Proprietary Software 9.3 を用いて解析し、有意水準は 5% とした。

B-4. 一般用医薬品（漢方製剤）の適正使用を支援する iPad 用アプリの開発

2008 年 10 月時点において、一般用漢方製剤承認基準により承認されていた 213 処方のうち、医療用漢方製剤と重複する 129 処方についてデータベースの作成を行った。一般用漢方製剤承認基準より処方名、効能効果、医療用漢方製剤の添付文書より禁忌、慎重投与、併用禁忌、併用注意、重大な副作用、副作用、妊婦への注意、小児への注意、その他の注意、薬効薬理について情報を収集し、Microsoft Excel 2010 を用いて一元化した。さらに、効能効果から適応症、症状のしぼり、体力のしぼりを抽出し、情報の分類を行うことにより「漢方方剤選択支援データベース」を構築した。本データベースを用い、Apple 社製統合開発環境アプリケーション「Xcode」を用いて、iPad 用アプリ『漢方方剤選択支援アプリ』の開発を行った。

B-5. 漢方製剤の安全性確保に関する研究

B-5.1. 「安全に使うための漢方処方の確認票」シートの作成

昨年度に引き続き、漢方医薬学・生薬学を専門とする大学研究者を中心とした研究班において各処方の確認票の原案を作成し、臨床漢方医及び漢方専門薬剤師を加えた拡大研究班において臨床現場の意見を取り入れながら議論を深め、最終版を作成することとした。

本年度は 3 回の研究班会議と 1 回の拡大研究班会議を開催した。（併せて、昨年度の報告書で触れなかった第二回拡大班会議についてもふれる）。班会議の日程は次の通りである。

第二回（平成 24 年度第二回）拡大研究班会議：平成 25 年 3 月 20 日。第五回（平成 25 年度第一回）研究班会議：平成 25 年 5 月 6 日。第六回（平成 25 年度第二回）研究班会議：平成 25 年 6 月 18 日。第七回（平成 25 年度第三回）研究班会議：平成 25 年 7 月 24 日。第三回（平成 25 年度第一回）拡大研究班会議：平成 25 年 10 月 6 日。

B-5.2. 「安全に使うための漢方処方の確認票」

の実用化に向けたアンケート調査

葛根湯、葛根湯加川芎辛夷、加味逍遙散、五淋散、柴胡桂枝湯、芍薬甘草湯、小柴胡湯、小青竜湯、辛夷清肺湯、清心蓮子飲、大柴胡湯、八味地黄丸、防風通聖散、補中益気湯、麻黄湯の15処方の「確認票」シート2セットを奈良県薬剤師会から紹介された薬局、及び日漢協から紹介された企業のドラッグストアに配布し、約2ヵ月の試用後、アンケート調査を行った。B-5.3. 「安全に使うための漢方処方方の確認票」の周知活動

第30回和漢医薬学会学術大会（平成25年8月31日）、日本生薬学会第60回年会（平成25年9月7日）、薬学会第134回年会（平成26年3月30日）において、ポスター発表を行い、「確認票」送付希望者を募った。

また、日本薬剤師会試験検査センター技術研修会講義（平成25年12月5日）の中で、「確認票」について紹介した。さらに、日本漢方協会第33回漢方学術大会（平成25年12月15日）で「確認票」の展示を行った。次いで、第14回JAPANドラッグストアショー（平成26年3月14日）において、協力企業の展示ブースの一画を借りて、ポスター掲示、「確認票」セットの展示と配布、チラシの配布を行った。

#### <倫理面への配慮>

一般用医薬品の添付文書の効能・効果用語に関する理解度調査は、慶應義塾大学薬学部研究倫理委員会において承認されている。

### C. 結果・考察

#### C-1. 添付文書改訂および副作用報告に基づく化学合成品のリスク区分の見直し

平成25年度中に新たに重篤な副作用の報告があった一般用医薬品の中から、特定の成分が副作用の主な原因となっていることが強く疑われる例でありリスク区分の再検討が必要と考えられた医薬品を抽出した。これらについて検討した結果、重篤な症例も報告されてはいるが、例数も限定されていることからリスク区分の変更の必要性はないと考えられた。

昨年度の研究結果に引き続き、今回の研究でも、現在、第2類あるいは第3類に分類されている一般用医薬品の中に、『重篤な副作用』を発現するものがあることが再確認された。ただし、アセトアミノフェンおよび防風通聖散については、昨年度までの集計も含めて、副作用報告例数が多いものの、使用者数が多いこと、副作用の種類は一定しておらず多様ではあるこ

とから、直ちに対応は必要ないが、今後も副作用の発生状況は注意していく必要がある。例えば成分を指定して副作用情報を集中して収集するような仕組みを作ることも考えられる。また、生薬及び漢方薬は安易に安全であるかのような判断をする場合が多いように見受けられるが、それらの中には重篤な副作用を示すものもあるため、その点に注意を喚起する必要がある。防風通聖散については、本研究班において、「証」に合った使用を推進するための「使用者確認票」を作成しており、この確認票の更なる普及が望まれる。

今回の研究においても、報告された副作用の多くはステイブンス・ジョンソン症候群やアナフィラキシーショックのように、薬理学的な予防あるいは予測が不可能な副作用であった。国民のニーズに応えた安全な医薬品の使用のためには、今後報告される全ての副作用情報に対して適切な精査を行い、それに基づいて、随時、使用上の注意の改訂やリスク区分の見直しを行っていく必要がある。

#### C-2. 量的制限の考え方を化学合成品に導入することの必要性、適否の検討

昨年度の非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）における解析では、全身曝露が常用量の3~20%の範囲では、全身性副作用の発現率は、ベタメタゾン点眼剤やインドメタシingle製剤のようにほぼ完全に消失する場合もあるが、カルテオロール低用量製剤やロキソニンパップのようにほとんど変わらない場合もあり、3~10%程度にまで減少しても、全身性副作用の発現率は無視できるレベルにまで低下しないことが明らかとなっていた。今年度は免疫抑制剤1種、β-ブロッカー3種、ステロイド1種2剤形について追加検討対象とした。

本年度対象とした製剤では、AUC比が3%未満の範囲では、全身性の副作用は認められていないが、3~20%の範囲では、7種のうち、ベタメタゾン点眼剤とインドメタシingle以外の5種の製剤において、無視できないレベルの全身性副作用が認められていることがわかる。これらの結果を総合すると、AUCが常用量群の3-20%程度であれば全身性副作用は減少するものの完全には消失せず、20%以上では全身性副作用は無視できないことかわかった。また、全身性副作用の発現が消失するのは、AUCが常用量の3%未満の領域であった。従って、NSAIDs以外の薬物についても、量的制限を導入しても、有効性を維持したまま安全性を高めることはでき

ないと考えられた。

C-3. 効能効果の表現がセルフメディケーションにふさわしくない一般用医薬品の取り扱いについて

昨年度の検討においてカッコ付き用語の理解度が 80%に満たなかった一般用医薬品の「効能又は効果」28 用語について、その要因を検討し、再度カッコ付き用語の修正案を作成し、理解度の改善を検討した。また、修正したカッコ付き用語にしても十分な理解度が得られない用語についてはその要因を調査した。その結果、28 用語のうち、21 用語はカッコ付き用語の理解度が 80%以上となった。本検討により、全調査用語 280 用語のうち 273 用語はカッコ付き用語にすることによって理解度が 80%以上となった。これらの結果から、低理解度の用語に対し、本検討で作成したカッコ付き用語は有用であることが示唆された。さらに、理解度が 80%未満となった用語で用語の説明をカッコで付随することには限界があり、理解度を高めるためには図の使用等の他の説明方法の検討、一般用医薬品による適応の是非の検討、薬剤師の介入が必要であると考えられる。

C-4. 一般用医薬品（漢方製剤）の適正使用を支援する iPad 用アプリの開発

一般用医薬品の適正使用には、症状に適した医薬品を選択することが有効性と安全性確保の両面から重要であるとの考えから、新規作業として、一般用医薬品（漢方製剤）の適正使用を支援する iPad 用アプリの開発を行った。

129 処方について、処方名、効能効果、禁忌、慎重投与、併用禁忌、併用注意、副作用等について情報を収集した後、効能効果から適応症、症状のしぼり、体力のしぼりを抽出し、情報の分類を行うことによりデータベースを構築した。このデータベースを基盤として、iPad 用アプリとして『漢方方剤選択支援アプリ』を開発し、模擬症例を題材に処方選択の検証を行った。その結果、処方正解率の平均が約 55%となった。今後、処方正解率の向上のために、一般的ではない語句の平易化、曖昧な語句の言い換えを中心として、データベースで使用する語句の検討が必要であると考えられた。

C-5. 漢方製剤の安全性確保に関する研究

C-5.1. 「安全に使うための漢方処方の確認票」シートの作成

まず、昨年度末に開催した平成 24 年度第二回拡大班会議では、第二期 10 処方（芍薬甘草湯、大黃甘草湯、柴胡桂枝湯、大柴胡湯、補中益氣湯、桃核承氣湯、防風通聖散、辛夷清肺湯、清心蓮子飲、五淋散）の「確認票」の原案をも

とに、臨床現場の意見を取り入れながら最終版を作成した。特に、第一期 7 処方に含まれていなかった大黃含有処方について、大黃に由来する副作用に関する設問の原則を検討した。また、漢方処方に最も多く使用される甘草に由来する副作用についても検討を重ねた。

次いで第三回拡大研究班会議では、当帰芍薬散、加味帰脾湯、柴胡加竜骨牡蛎湯、麦門冬湯、五虎湯、半夏厚朴湯、猪苓湯、桂枝茯苓丸、牛車腎気丸、防己黄耆湯、響声破笛丸、駆風解毒散、独活葛根湯、疎経活血湯の 14 処方の「確認票」の原案をもとに、臨床現場の意見を取り入れながら最終版を作成した。

これら 24 処方については、現場で実際に使用出来るようにポリプロピレン加工シート化した。

C-5.2. 「安全に使うための漢方処方の確認票」の実用化に向けたアンケート調査

「安全に使うための漢方処方の確認票」の実用化に向けたアンケート調査を、先行作成した 15 処方の「確認票」シートを利用して、一般薬局とドラッグストアで実施した。

一般薬局を対象としたアンケート調査では、回答数は 29 薬局中 16 薬局（電子メール 9, Fax 5, 郵送 2）に留まり、回収率は高くなかった。本調査は電子ファイルへの入力と電子メールによるやり取りを前提に進めたため、コンピュータの扱いに不慣れな回答者が多かったことが、回収率に影響したと考えられた。アンケート対象薬局は、一般用漢方製剤の処方数が 20 以上の薬局が半数だった。以上のことから、回答者の大半は、比較的多くの漢方処方を取り扱う調剤併設型一般薬局のベテラン薬剤師であると想定された。

「確認票」の使用状況では、「確認票」を相談カウンターに設置した回答者が 11 名と最も多く、漢方薬コーナーが 5 名、レジ周辺が 4 名、待合室、雑誌コーナーが 1 名ずつだった。「確認票」の使用頻度は、ほとんど使わないが 6 名（38%）、月 2, 3 回が 5 名（31%）、週 2, 3 回が 4 名（25%）、1 日 3~10 回が 1 名（6%）であり、使用された「確認票」の内訳は葛根湯が最も多かった。確認票を使わなかった理由としては、「確認票」を使わなくても十分説明できるから、一般用漢方製剤の購入客がいなかったから、専用のカウンセリング表があったから等が挙げられ、漢方製剤の販売スタイルは確立されていた様子が推察された。

「確認票」シートの使いやすさでは、サイズや重さ、デザインなどの「確認票」の仕様とおもて面のフローチャートの設問について「悪

い」という回答は無く、評価は非常に高かった。一方、うら面に掲載している情報については、非常に良いが2名(13%)、やや良いが4名(25%)、普通が6名(38%)で、やや悪いが3名(19%)いた。うら面の改善点としては、「情報が足りない」という選択肢に加え、「処方選択時のポイント」、「構成生薬の成分量の表示」、「掲載順の変更」等が挙げられた。

また、「確認票」に対しての消費者の反応では、「確認票」シートを自発的に手に取った消費者は、2割で、回答者の記述から、アンケート協力先の薬局では薬剤師が漢方製剤を選択し勧めるスタイルが多かったこと、セルフでの漢方製剤の選択・購入が少なかったこと等が推測された。そのような状況にあっても、「確認票」により漢方製剤に対して消費者の理解が向上する、安心感が増すといった効果は評価された。

「確認票」の有用性では、とても役に立った、役だった、少し役に立ったを合わせて全体の2/3となり、「確認票」が薬剤師の情報提供ツールとして有用であると評価された。一方、消費者の処方選択に役立つと思うかという問いに対しては、とても役に立つと少し役に立つの回答が大多数を占めた。

「確認票」の改善点としては、主にうら面のレイアウト変更や情報の追加が指摘された。

ドラッグストアを対象としたアンケート調査では、回答数は61店舗中60店舗、回収率は98%だった。回答者は登録販売者が圧倒的に多く、薬剤師はいなかった。また店舗規模では、一般用医薬品の品目数500品目以上の大型店40%、100~500品目の中型店20名33%であり、そのうち、一般用漢方製剤の処方数が20以上の店舗が半数だった。以上のことから、回答者は研究班が「確認票」のコアユーザーとして想定した中規模~大規模ドラッグストアの登録販売者によく一致すると考えられた。

「確認票」の設置場所は相談カウンターが28名、漢方薬コーナーが25名、医薬品コーナーとレジ周辺がそれぞれ16名、調剤室が1名だった。このうち、漢方薬コーナーあるいは医薬品コーナーのいずれにも設置しなかった回答者は24名(40%)で、これらの店舗では「確認票」を消費者が気軽に手に取りセルフチェックを行う機会は少なかったと推察された。「確認票」を使用したタイミングは、客から質問されて47名と最も多く、自主的に声をかけて23名、他商品を説明するついでに8店舗、客のセルフチェック3名だった。「確認票」の使用頻度では、ほとんど使わないが27%あったが、理

由としては、一般用漢方製剤の購入客がいなかった9名、「確認票」が使いにくい6名、他の業務が忙しく接客の時間がなかった3名、「確認票」を使わなくても十分説明できる2名の他、「種類が少ない」、「商品が載っていない」、「客に知られていない」、「客が萎縮する」、「販売できなくなる」、「説明に時間がかかる」が挙げられた。なお、日漢協の協力者からは、「確認票」を商品棚に設置したところ消費者からの質問が殺到し対応が追いつかなくなり、相談カウンターに仕舞い込む店舗が少なからずあった」との報告があり、消費者の関心の高さが推察された。

「確認票」の仕様については、非常に良い27%、やや良い17%、普通33%、やや悪い18%、非常に悪い5%であり、悪いところとして挙げられたのは、大きすぎる13名、重すぎる10名だった。おもて面のフローチャートの設問において、不要な質問として、「サプリメント、健康食品に関する質問はいらない」が挙げられ、これは、自由欄との回答と合わせて、「薬剤師・登録販売者に相談してください」の出口に誘導される消費者が多いにもかかわらず、対応が出来ない登録販売者がいることが推察された。

消費者の反応では、「確認票」を自発的に手に取った消費者の有無では、いなかったが半数を占めた。

「確認票」の出口による処方変更や購入中止の有無については、「服用できません」「服用はおすすめできません」による変更・中止が24名(40%)、「この漢方薬はあなたの体質・症状に合わないかもしれませんが、あなたの意思により購入可能です」による変更・中止が25名(42%)あり、「確認票」が消費者の漢方製剤の購買行動に大いに影響を与えたことが明らかになった。具体的な消費者の反応では、「納得、安心してもらえた」という好意的な評価が多く寄せられた一方で、「お客様自身が症状を迷う」「(目的の商品が購入できず)不満げな表情で帰られた」という声があり、症状の読み換えや類似処方の紹介等に改善の余地があると考えられた。

「確認票」の有用性では、漢方製剤の安全な使用のために役立ったかという問いに対しては、とても役に立ったと少し役に立ったが7割を占めた。また、役に立たないと回答した場合、役に立たない理由としては、使用する機会が少ない6名、代替りの処方の紹介がない3名、客が結果を重視しない2名、処方ラインナップが少ない1名だった。

「確認票」の改善点として挙げられたものとし



ては、質問内容、デザイン、処方の充実が多く、その他「コンパクトに」、「軽量化」、「インデックスが欲しい」「消費者の目を引く工夫」だった。具体的な処方では麦門冬湯、五虎湯、当帰芍薬散などの希望が多かった。なお、一般薬局、ドラッグストア双方で25%以上の回答者が追加を期待した処方では麦門冬湯、当帰芍薬散、五苓散、半夏瀉心湯、桂枝茯苓丸、防己黄耆湯、駆風解毒散の7処方だった。なお、これらの処方については、すべて、本研究班で「確認票」を作成することになっている処方である。

以上、ドラッグストアにおける「確認票」の試用調査の結果、「確認票」が販売者の情報提供ツールとして有用であると評価された。一方、消費者のセルフチェックのためには、小型化、軽量化、周知活動が必要であることが指摘された。引き続き、販売者に対して「確認票」の使用意図を十分に理解してもらい、漢方製剤の販売を極端に抑制することなく副作用のリスクを回避する販売方法を確立してもらうことが、安全性確保のためには重要であると考えられた。

#### C-5.3. 「安全に使うための漢方処方の確認票」の周知活動

和漢医薬学会では28カ所、日本生薬学会では7カ所、薬学会では6カ所、日本薬剤師会試験検査センター技術研修会講義では4カ所、日本漢方協会漢方学術大会では8カ所、ドラッグストアショーでは6カ所から、「確認票」送付の希望があり、計59カ所に送付した。内訳としては、病院8カ所、薬局DSで11カ所、企業12カ所、大学13カ所、行政6カ所、その他9カ所であった。

#### D. 結論

##### D-1. 一般用医薬品における化学合成品等のリスク区分の見直し

国民のニーズに応えた医薬品の適正使用のためには、一般用医薬品についても副作用報告の収集に努める必要がある。また、必要により、例えば問題がある可能性のある成分については集中した副作用情報の収集が行える仕組みも考えられる。

化学合成品のリスク区分への量的制限の導入に関しては、今回検討した薬物では、NSAIDsと同様、投与量を通常量の3~20%にまで低下させても、多くの薬剤では全身性の副作用は消失せず、それを完全に消失させるためには通常量の3%未満にまで投与量を減量する必要があることがわかった。したがって、OTC薬の規

制区分において、含量を考慮した「量的制限」を導入しても、有効性を維持したまま安全性を高めることはできないと考えられた。

一般用医薬品の「効能又は効果」用語の中で、生活者の適切な製品選択と理解という観点から不適切と考えられた280用語に関して、本検討において作成した273用語(97.5%)のカッコ付き用語は、一般消費者の理解度を改善した。従って、これらの表現方法は一般消費者の適正なセルフメディケーションの実践において、有用であると考えられる。

iPad用『漢方方剤選択支援アプリ』の開発を行い、パイロット版が完成した。今後、処方正解率の向上のために、一般的ではない語句の平易化、曖昧な語句の言い換えなどデータベースで使用する語句の検討が必要であると考えられた。また、新210処方(294処方)に対応したアプリの開発を行う予定である。

##### D-2. 漢方製剤の安全性確保に関する研究

候補処方について「確認票」作成の優先順位を決定し、昨年度の報告書作成後、第二弾8処方と第三弾16処方のポリプロピレン加工した「確認票」シートを完成させた。より現場に即した「確認票」とするため、先行した15処方に関し、一般薬局29店舗およびドラッグストア61店舗に配布、アンケート調査を実施した。その結果、「確認票」は販売者の情報ツールとして有用であると高く評価された。一方で、消費者のセルフチェックのためには、「確認票」の仕様変更や周知が必要であることが示唆された。さらに、「確認票」の周知を目的として、学術集会における成果発表や関連業界のイベント等における情報提供及び広報活動を行った。今後、本研究で作成された漢方処方の「確認票」の利用により、個人の体質や症状に合わない処方の服用を回避することで、一般用漢方製剤の安全性確保に貢献できると考えている。

##### E. 健康危機情報

特になし

##### F. 研究発表等

論文等

- 1) 渥美さやか, 一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究, 月刊和漢薬, 727, 1-3 (2013).

学会等

- 1) 伊藤竜太, 下司春奈, 橋口正行, 丸山順也, 横山みどり, 千代田健志, 入江伸, 齋藤義正, 松下麻衣子, 武政文彦, 吉田和司, 望月眞弓,

一般用医薬品添付文書における効能・効果用語の表現方法の変更が理解度に及ぼす影響，第 16 回日本医薬品情報学会総会・学術総会，(2013. 7. 鹿児島)

- 2) 渥美さやか，牧野利明，伊藤美千穂，能勢充彦，鄭 美和，三上正利，柴原直利，花輪壽彦，一般用漢方製剤委員会，袴塚高志，合田幸広，一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究 (1)：「安全に使うための漢方処方の確認票」の作成，第 30 回和漢医薬学会学術大会 (2013. 8, 金沢). (優秀発表賞を受賞)
- 3) 三井梨恵子，秋好健志，今岡鮎子，大谷壽一，「免疫抑制剤， $\beta$ -ブロッカー，ステロイドの低用量域における全身性副作用の用量依存性」，第 16 回日本医薬品情報学会総会・学術大会 (2013. 8. 名古屋). (優秀ポスター賞を受賞)
- 4) 渥美さやか，牧野利明，伊藤美千穂，能勢充彦，鄭 美和，三上正利，柴原直利，花輪壽彦，一般用漢方製剤委員会，袴塚高志，合田幸広，一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究 (2)：「安全に使うための漢方処方の確認票」の作成，日本生薬学会第 60 回年会 (2013. 9, 当別).
- 5) 渥美さやか，牧野利明，伊藤美千穂，能勢充彦，鄭 美和，三上正利，柴原直利，花輪壽彦，一般用漢方製剤委員会，袴塚高志，合田幸広，一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究 (3)：「安全に使うための漢方処方の確認票」の実用化に向けたアンケート調査，日本薬学会第 134 回年会 (2014. 3, 熊本).
- 6) 浅野孝，岡崎光洋，岩崎后穂，橋口正行，藤井勲，望月眞弓：一般用漢方製剤の適正使用を支援する iPad 用アプリの開発，日本薬学会第 134 回年会 (2014. 3, 熊本).

その他

- 1) 橋口正行，体とところの通信簿，市販薬の副作用，朝日新聞夕刊 2013 年 12 月 16 日.
- 2) 一般用漢方薬の適正使用目指し店頭向けに「確認票」国立医薬品食品衛生研究所が作成，薬事日報 2013 年 10 月 30 日.

- G. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

## 添付文書改訂および副作用報告に基づく化学合成品の リスク区分の見直し

分担研究者 石井 邦雄 北里大学薬学部教授

**研究要旨：**本邦で承認・市販されている一般用医薬品のうち、平成 25 年度に新たに副作用報告があった一般用医薬品（第 2 類および第 3 類一般用医薬品）について、薬理学的観点からリスク区分の見直しが必要か否かを、昨年度に実施した研究に加えて検討した。その結果、第 2 類または第 3 類に分類されている医薬品の中にも、「重篤な副作用」が報告されているものや、その使用に当たって「患者背景」に十分な注意を払う必要があるものが存在することが明らかとなった。医薬品の適正使用のため、リスクの程度に応じた適切な区分の検討、リスクの程度に応じた積極的な情報提供等を念頭に、今後も新たに報告される副作用情報を随時精査していく必要があると考えられた。

### A. 研究目的

近年の急速な高齢化や生活習慣病の増加に伴い、国民の健康意識が高まりつつある。また、生活様式の変化・多様化に加え、インターネット等の情報通信技術の発達・普及も相俟って、入手利便性の向上に対する要求が強まっており、一般用医薬品を取り巻く環境は大きく変動している。また、医療制度や医療経済を考える上で、一般用医薬品によるセルフメディケーションは今後も重要な位置づけを占めると考えられる。

一般用医薬品は、原則として「製造販売承認基準」に基づいて一定の範囲で効能又は効果が承認されており、製造販売承認基準の制定前に承認された医薬品についても、当該基準に基づいて再評価を受けている。平成 18 年の薬事法改正及び平成 21 年 6 月からの新しい医薬品販売制度の施行により、一般用医薬品は主としてリスクの程度に応じて第 1 類、第 2

類、第 3 類の 3 種類に分類されるとともに、リスクの程度に応じた情報提供がなされるようになった。

しかし、医薬品は、使用により人体に作用を及ぼして効能効果を発揮させるものであるため、正しく使用した場合であっても副作用が発現することがあり、また、薬によっては飲み合わせにより重篤な副作用を生じる可能性があることも知られている。したがって、医薬品の使用にあたっては、副作用の発現を抑制するために万全の注意を払う必要がある。このような国民のニーズに応えるためには、新たに報告される多様な副作用に対して、適切な措置を講じることが求められる。

そこで本年度の研究は、現在、本邦で市販されている一般用医薬品のうち、平成 25 年度に副作用報告があった第 2 類および第 3 類の医薬品について、薬理学的観点からリスク区分の再検討が必要と考えられるものを抽出す

ることで、一般用医薬品の適正使用における安全性を確保することを目的として実施した。

## B. 研究方法

平成 26 年 2 月 12 日に開催された厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会において公表された「国内副作用報告の状況（一般用医薬品）」を用いて、副作用の内容を検討することで、リスク区分の再検討が必要と考えられた医薬品を抽出し、薬効分類別に整理した。

## C. 研究結果

平成 25 年度中に新たに重篤な副作用の報告があった一般用医薬品の中から、特定の成分が副作用の主な原因となっていることが強く疑われる例でありリスク区分の再検討が必要と考えられた医薬品を抽出し、表 1 に示した。

これらについて検討した結果、重篤な症例も報告されてはいるが、例数も限定されていることからリスク区分の変更の必要性はないと考えられた。

## D. 考察

昨年度の研究結果に引き続き、今回の研究でも、現在、第 2 類あるいは第 3 類に分類されている一般用医薬品の中に、『重篤な副作用』を発現するものがあることが再確認された。

ただし、アセトアミノフェンおよび防風通聖散については、昨年度までの集計も含めて、副作用報告例数が多いものの、使用者数が多いこと、副作用の種類は一定しておらず多様ではあることから、直ちに対応は必要ないが、今後も副作用の発生状況は注意していく必要がある。例えば成分を指定して副作用情報を集中して収集するような仕組みを作ることも

考えられる。

また、生薬及び漢方薬は安易に安全であるかのような判断をする場合が多いように見受けられるが、それらの中には重篤な副作用を示すものもあるため、その点に注意を喚起する必要がある。防風通聖散については、本研究班において、「証」に合った使用を推進するための「使用者確認票」を作成しており、この確認票の更なる普及が望まれる。

今回の研究においても、報告された副作用の多くはスティーブンス・ジョンソン症候群やアナフィラキシーショックのように、薬理学的な予防あるいは予測が不可能な副作用であった。国民のニーズに応えた安全な医薬品の使用のためには、今後報告される全ての副作用情報に対して適切な精査を行い、それに基づいて、随時、使用上の注意の改訂やリスク区分の見直しを行っていく必要がある。

## E. 結論

国民のニーズに応えた医薬品の適正使用のためには、一般用医薬品についても副作用報告の収集に努める必要がある。また、必要により、例えば問題がある可能性のある成分については集中した副作用情報の収集が行える仕組みも考えられる。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

特になし

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし



薬効別	成分名	副作用名	転帰	集計値	販売経路	類別の変更	理由・コメント
解熱鎮痛 消炎剤	1錠中アセトアミノフェン 33mg	スティーブンス・ジョンソン症候群	回復	1	不明	第二類	多くのアセトアミノフェン含有製剤で、アセトアミノフェンが原因である可能性が高い多様な副作用が認められている。アセトアミノフェンについては、分類は現行とするにしても、継続して副作用発生状況を追跡し効果的な情報提供に努めることが必要と考える。例えば成分を指定して副作用情報収集するような仕組みを作ることも考えられる。

薬効別	成分名	副作用名	転帰	集計値	販売経路	類別の変更	理由・コメント
合嗽剤	1mL中ポピドンヨード70mg (有効ヨウ素7mg)	甲状腺機能低下症	軽快	1	不明	第三類	甲状腺機能低下症と亢進症という相反する報告がある。今後も引き続き追跡が必要であるが、分類変更は必要ないとする。
		甲状腺機能亢進症	不明	1	不明		

薬効別	成分名	副作用名	転帰	集計値	販売経路	類別の変更	理由・コメント
下剤、瀉腸剤	1錠中ピサコジル5mg	電解質失調	回復	1	不明	第二類	前年度の調査時にも腸出血、腹痛、虚血性大腸炎など、本成分によると考えられる重篤な副作用が認められている。引き続き本成分の副作用報告に注目する必要がある。

薬効別	成分名	副作用名	転帰	集計値	販売経路	類別の変更	理由・コメント
複合胃腸 剤	2本(50mL)中ウコン流エキス 0.3mL, カンゾウ抽出物 135mg, ニンジン流エキス 0.5mL, オウレンチンキ 0.826mL, チョウジチンキ 0.126mL, ゲンチアナチンキ 0.376mL, ソウジュツ流エキス 1.2mL, ケイヒチンキ 0.25mL, カルニチン塩化物 120mg	ステイプルス・ジョンソン症候群	軽快	1	不明	第二類	分類変更は必要ないが、生薬含有製剤又は漢方薬の中には重篤な副作用を示す製剤があるため、安易に生薬や漢方薬は安全であるかのような判断をすることは避けなければならないという注意を喚起する必要がある。
	1包(1.2g)中安中散700mg(ケイヒ200mg, エンゴサク・ボレイ各150mg, ウイキョウ75mg, シュクシヤ・カンゾウ各50mg, リョウキョウ25mg), 芍薬甘草湯エキス末140mg(シャクヤク・カンゾウ各280mg)	肝障害	軽快	1	不明	第二類	
	18錠中乾燥酵母2.07g, コンチーム990mg, ジアスターゼ360mg, 乳酸菌末36mg, リン酸水素カルシウム630mg, 塩酸チアミン9mg, リボフラビン3.6mg	小腸穿孔	未回復	1	店頭販売	第三類	
	6錠中メチルメチオニンスルホニウムクロライド150.0mg, 水酸化マグネシウム100.0mg, 炭酸水素ナトリウム900.0mg, 沈降炭酸カルシウム1200.0mg, ロートエキス3倍散90.0mg(ロートエキス30.0mg), ソウジュツ乾燥エキス50.0mg(ソウジュツ500.0mg), センブリ末30.0mg, ビオチアスターゼ2000 24.0mg, リパーゼAP12 15.0mg	ステイプルス・ジョンソン症候群	回復	1	不明	第二類	
	9錠中タカチアスターゼN1 150mg, リパーゼAP12 60mg, 有孢子性乳酸菌(ラクボン原末) 60mg, ケイ酸アルミン酸マグネシウム 735mg, 合成ヒドロタルサイト 600mg, 沈降炭酸カルシウム 420mg, オウバク末 105mg, ケイヒ末 225mg, ショウキョウ末 75mg, チョウジ末 30mg, ウイキョウ末 60mg, l-メントール 9mg, アルジオキサ 60mg, カンゾウ末 150mg	ステイプルス・ジョンソン症候群	軽快	1	不明	第二類	



薬効別	成分名	副作用名	転帰	集計値	販売経路	類別の変更	理由・コメント
皮ふ軟化剤(腐しよく剤を含む。)	サリチル酸絆創膏	慢性骨髓炎	未回復	1	店頭販売	第二類	特に無し

薬効別	成分名	副作用名	転帰	集計値	販売経路	類別の変更	理由・コメント
混合ビタミン剤(ビタミンA・D混合製剤を除く)	1瓶(50mL)中コウジンエキス 600mg (紅参 1200mg), オウギエキス 35.7mg (黄耆 100mg), ショウキョウエキス 41mg (生姜 1000mg), ゴミシエキス 105.3mg (五味子 200mg), クコシエキス 111.1mg (枸杞子 200mg), タイソウエキス 357.1mg (大棗 750mg), ロクジョウチンキ 0.05mL (鹿茸 14.3mg), リボフラビンリン酸エステルナトリウム 5mg (リボフラビン3.934mg), ビリドキシン塩酸塩 10mg, ニコチン酸アミド 25mg, 無水カフェイン 50mg	悪心	未回復	1	不明	第三類	分類変更は必要ないが、本剤は混合ビタミン剤として分類されているが主成分は生薬である。生薬配合製剤にも重篤な副作用を示す製剤がある。安易に生薬や漢方薬は安全であるかのような判断をすることは避けなければならないという注意を喚起する必要がある。
		下痢	不明	1	不明		
		徐脈	未回復	1	不明		
		多汗症	未回復	1	不明		
		熱感	未回復	1	不明		
		嘔吐	不明	1	不明		

薬効別	成分名	副作用名	転帰	集計値	販売経路	類別の変更	理由・コメント
肝臓疾患 用剤	15錠中水製エキス1.8g(ケツメイシ10g, サイコ0.5g, サンシシ1.5g, タクシャ0.2g, ケイヒ・チヨレイ・ビヤクジュツ・ブクリヨウ各0.1g, インチンコウ3g), ケイヒ末0.4g, タクシャ末0.8g, ビヤクジュツ末・ブクリヨウ末・チヨレイ末各0.5g	薬物性肝障害	軽快	1	店頭販売	第三類	分類変更は必要ないが、生薬含有製剤又は漢方薬の中には重篤な副作用を示す製剤があるため、安易に生薬や漢方薬は安全であるかのような判断をすることは避けなければならないという注意を喚起する必要がある。

薬効別	成分名	副作用名	転帰	集計値	販売経路	類別の変更	理由・コメント
総合代謝性製剤	2錠中 エゾウコギ乾燥エキス 12mg (エゾウコギ300mg), オウギ乾燥エキス 30mg (黄耆240mg), オキソアミチン末 50mg, L-アルギニン塩酸塩 50mg, チアミン硝化物 10mg, リボフラビン4mg, ピリドキシン塩酸塩 10mg, トコフェロールコハク酸エステルカルシウム 20.7mg (トコフェロールコハク酸エステル20mg), L-アスコルビン酸ナトリウム 12.6mg (アスコルビン酸100mg), ニコチン酸アミド 25mg, 無水カフェイン 50mg	徐脈	未回復	1	不明	第三類	分類変更は必要ないが、本剤は総合代謝性製剤として分類されているが主成分に生薬が含まれている。生薬配合製剤にも重篤な副作用を示す製剤がある。安易に生薬や漢方薬は安全であるかのような判断をすることは避けなければならないという注意を喚起する必要がある。