

201523015A

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

政策研究事業

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
生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

(H27-医薬-指定-009)

研究代表者 袴塚 高志

平成 28 (2016) 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 生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究	
袴塚 高志	1
II. 分担研究報告書	
1. 一般用医薬品の化学合成品等のリスク区分の見直しのための 評価手法に関する研究	
望月 眞弓	9
2. 一般用医薬品の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に関する研究	
望月 眞弓・橋口 正行	43
3. 生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究 一般用漢方製剤を安全に使うためのwebコンテンツの作成	
袴塚 高志・政田 さやか	55
4. 生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究 一般用漢方製剤用情報提供ツールの周知活動	
袴塚 高志・政田 さやか	67
5. 漢方製剤の安全性確保に関する研究	
能勢 充彦・袴塚 高志・政田 さやか	73
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	87

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 生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究

研究代表者 袴塚高志 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長

研究要旨 本研究は、化学合成品等のリスク区分の見直しのための評価手法に関する研究として、販売制度施行以降に得られた、一般用医薬品の副作用報告、添付文書の使用上の注意の改訂内容、購入方法による副作用報告の違い等について情報を収集し、過去のリスク分類の概念に照らし、分類の考え方を整理する。また、平成26年6月の一般用医薬品の販売制度の改正（要指導医薬品の新設、一般用医薬品のインターネット販売の解禁）等を踏まえ、一般用医薬品の安全性を評価し、リスク分類の妥当性を検討する。さらに、生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究として、従前の厚労科学研究において作成した「安全に使うための漢方処方の確認票」及び「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」を基礎として、インターネット販売に対応したwebコンテンツの作成を行う。さらに、甘草配合処方におけるグリチルリチン酸の移行率について、使用上の注意における甘草の記載事項を意識しながら定量的解析を行うものである。

化学合成品等のリスク区分の見直しのための評価手法に関する研究： 一般用医薬品副作用報告（平成26年8月1日～平成27年3月31日）に基づきリスク区分の見直しについて検討した結果、今回の副作用報告からはリスク分類の変更が必要と判断されるものはないと考えられた。医療用医薬品添付文書の改訂（平成26年以降）について検討した結果、医療用医薬品の添付文書の改訂の根拠となった、集積した副作用症例の情報については、同成分の一般用医薬品に係る過去のリスク分類を検討した際には考慮されていない情報であるため、リスク分類の見直しに向けた検討材料の一つとすべきであると考えられた。「一般用医薬品のリスク分類の考え方について」をもとに平成26年以降にリスク分類の見直しが行われた製品のリスク分類が適当であるかを検討した結果、リスク分類について変更する必要はないと考えられた。要指導医薬品一覧（平成28年2月1日時点）のリスク分類については、各薬剤については概ね現在のリスク分類の考え方によって、適切なリスク分類が可能であると考えられた。

一般用医薬品の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に関する研究： 消炎鎮痛薬として3成分6製剤、抗アレルギー薬とし6成分12製剤、計9成分18製剤について、同一成分毎の副作用発現頻度および推定曝露量（推定AUC）について検討し、12成分25製剤による12種類の組み合わせについて、同一成分の高曝露製剤に対する低曝露製剤の推定AUCの比（AUC比）と副作用発現率の比（副作用比）の関係を検討した。先行研究では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としており、本研究での検討品目においても類似の傾向が認められることが分かった。

生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究： 従前の厚労科学研究において作成した「安全に使うための漢方処方の確認票」及び「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」を基礎として、消費者が家庭や店頭において、自分の体質・症状に合った処方を選択し、適正に漢方製剤を服用

するための手引きとなる使い方を想定してインターネット販売に対応した情報提供サイトの作成を行った。また、一般用漢方製剤用情報提供ツールの周知活動として、上述の「確認票」及び「鑑別シート」を PDF 化し、国立医薬品食品衛生研究所生薬部ホームページ上に開設した「一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究」サイトにおいて、ダウンロード可能な電子ファイル版として公開、配布した。また、日本漢方生薬製剤協会の協力を得て、同協会ホームページの「制作物のご紹介」の項に「一般用漢方処方の確認票」サイトを開設し、「確認票」PDF ファイルを公開、配布した。

漢方製剤の安全性確保に関する研究： 甘草配合漢方処方 25 品目の凍結乾燥エキスについて、グリチルリチン酸 (GL) 含量を測定したところ、エキス一日量中に含有される GL 量は概して配合甘草量に応じた量を示し、甘草の配合量とエキス一日量中の GL 含量をプロットしてみると、比較的良好的な直線性を示した。その一方で、芍薬甘草湯は直線より上方に、小青竜湯では下方に大きく外れた。そこで、小青竜湯について、甘草からの GL 抽出効率に与える影響を検討したところ、小青竜湯での GL 含量の低さは主に五味子によるものであることが判明した。五味子は成分として schizandrin や gomisin 類等のリグナン化合物を含有すると共に、citric acid や malic acid, tartalic acid などの有機酸を含有することで知られ、甘草単味エキス、小青竜湯エキス、甘草と五味子の二味エキス、さらには小青竜湯去五味子エキスでの pH と GL 含量を比較検討したところ、煎じ液の低 pH が甘草からの GL の抽出に大きな影響を及ぼしていることが明らかとなった。

研究分担者

望月 眞弓 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
政田さやか 国立医薬品食品衛生研究所
生薬部主任研究官
能勢 充彦 名城大学薬学部教授

さらに、漢方製剤については、薬事食品衛生審議会において、症状・体質などに応じて適切な処方を選択することが重要である旨指摘され、従前の厚労科学研究「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24～26年）」において、「安全に使うための漢方処方の確認票」（以下、「確認票」）39処方と、39処方の使い分けの目安となる「安全に使うための一般用漢方処方の鑑別シート」（以下、「鑑別シート」）が作成されているが、インターネット販売を見据えた購入者の安全を確保する方策が新たに求められている。

A. 目的

一般用医薬品のリスク区分に応じた販売制度が平成21年6月から施行され、その制度改正時の検討部会の報告書において、「新たな知見、使用に係る情報の集積により不断の見直しが行われることが必要」とされており、既に、生薬及び漢方製剤に関するリスク区分の見直しが行われている。また、平成26年6月に一般用医薬品の販売制度が改正され、要指導医薬品が新設されるとともに、全ての一般用医薬品についてインターネット販売が可能となっている。これらの状況を踏まえ、化学合成品を有効成分として含有する一般用医薬品のリスク区分についても、見直しに向けた検討を行う必要がある。

これらの状況を踏まえて本研究では、化学合成品等のリスク区分の見直しのための評価手法に関する研究として、販売制度施行以降に得られた、一般用医薬品の副作用報告、添付文書の使用上の注意の改訂内容、購入方法による副作用報告の違い等について情報を収集し、過去のリスク分類の概念に照らし、分類の考え方を整理する。また、平成26年6月の一般用医薬

品の販売制度の改正（要指導医薬品の新設，一般用医薬品のインターネット販売の解禁）等を踏まえ，一般用医薬品の安全性を評価し，リスク分類の妥当性を検討する。

また，生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究として，上述の「確認票」を基礎として，インターネット販売に対応したwebコンテンツの作成を行う。さらに，甘草配合処方におけるグリチルリチン酸の移行率について，使用上の注意における甘草の記載事項を意識しながら定量的解析を行う。

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分類に関する考え方の整理は，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インターネット販売に対応したweb版使用者安全確認シートの作成も，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. 化学合成品等のリスク区分の見直しのための評価手法に関する研究

以下の4種の資料をもとに，望月，橋口両研究分担者に加え，飯島正文，市村恵一，岡本美孝，金井 淳，小早川雅男，澤 充，塩原哲夫の各氏の間で議論を行った。1) 一般用医薬品副作用報告（平成26年8月1日～平成27年3月31日）の整理，2) 医療用医薬品添付文書の改訂（平成26年以降），3) 平成26年以降にリスク分類の見直しが行われた製品の検討，4) 要指導医薬品一覧（平成28年2月1日時点）のリスク分類の検討。

B-2. 一般用医薬品の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に関する研究

消炎鎮痛薬として3成分6製剤，抗アレルギー

一薬とし6成分12製剤，計9成分18製品を対象として，曝露量の推定を行うための血中濃度下面積（AUC：Area under concentration curve）および副作用項目別発現頻度の把握が可能となる情報の有無，入手可能性の調査を行った。データソースは各医薬品の最新版インタビューフォーム（以下，IF）とし，記載のない場合は製造販売会社にデータの有無について問い合わせを行った。

B-3 生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究

B-3.1 一般用漢方製剤を安全に使うためのwebコンテンツの作成

一般用漢方製剤の情報提供サイトの作成に当たっては，ホームページ制作会社と相談しながら検討を進め，3回の打ち合わせを経て，webコンテンツの原案を作成した。

B-3.2 一般用漢方製剤用情報提供ツールの周知活動

ホームページ制作会社と相談しながら，従前の厚労科学研究において副作用回避を支援する目的で作成した「確認票」39処方と，39処方の使い分けの目安となる「鑑別シート」について，ダウンロード可能なPDFファイルとして公開し，関連団体のホームページにリンクを作成した。

B-4 漢方製剤の安全性確保に関する研究

カンゾウ配合漢方処方より24処方を選別し，これに桂枝加竜骨牡蛎湯を加えた25処方を被験処方とした。これらを定法に基づき水にて煎じ，残渣をろ過後，凍結乾燥して収量を測定し，HPLC分析に供した。

（倫理面への配慮）

本年度の研究では，ヒト由来サンプル及び実験動物を使用しておらず，該当する事由はない。

C. 結果・考察

C-1. 化学合成品等のリスク区分の見直しのための評価手法に関する研究

一般用医薬品副作用報告（平成26年8月1

日～平成 27 年 3 月 31 日)に基づきリスク区分の見直しについて検討した結果, 今回の副作用報告からはリスク分類の変更が必要と判断されるものはないと考えられた. なお今後, 一般用医薬品の副作用報告の情報を踏まえて, リスク分類の見直しに向け検討する場合は, 以下の情報も含めて総合的に検討していく必要があると考えられた. 1) 副作用報告症例の因果関係に関する判定結果, 2) 副作用報告症例の診断名の正確性の向上, 3) 使用に際しての詳細な背景情報(副作用の発現時期, 貼付剤における貼付部位, 過剰摂取などの不適正使用によるものか等), 4) 該当製品の販売量(発生頻度等の見当をつけるために必要と考えられる).

医療用医薬品添付文書の改訂(平成 26 年以降)について検討した結果, 医療用医薬品の添付文書の改訂の根拠となった, 集積した副作用症例の情報については, 同成分の一般用医薬品に係る過去のリスク分類を検討した際には考慮されていない情報であるため, リスク分類の見直しに向けた検討材料の一つとすべきであると考えられた.

「一般用医薬品のリスク分類の考え方について」をもとに平成 26 年以降にリスク分類の見直しが行われた製品のリスク分類が適当であるかを検討した結果, リスク分類について変更する必要はないと考えられた.

要指導医薬品一覧(平成 28 年 2 月 1 日時点)のリスク分類については, 今後製造販売後調査報告等の情報に基づき, 安全対策調査会で調査することとなるが, 各薬剤については概ね現在のリスク分類の考え方によって, 適切なリスク分類が可能であると考えられ, 一方, イコサペント酸エチルについては, リスク区分の考え方の前提となる本剤そのものの安全性のみならず, 本剤が服薬すべき患者の妥当性や, 医療機関への受診機会に与える影響も含め, 慎重に判断する必要があると考えられた.

C-2. 一般用医薬品の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に関する研究

消炎鎮痛薬として 3 成分 6 製剤, 抗アレルギー薬とし 6 成分 12 製剤, 計 9 成分 18 製剤について, 同一成分毎の副作用発現頻度および推定曝露量(推定 AUC)について検討した. 消炎鎮痛薬では, ケトプロフェンのテープ剤(30mg/日)貼付時の AUC は, 筋注剤(50mg/日)投与時の AUC の 33.3%であり, このときの全身性副作用の発現率はそれぞれ 1.55%(1.01-2.26%), 0.66%(CI:0.27-1.35%)と前者が有意に高かった. カピステン[®]筋注では, モーラス[®]テープに比べ副作用報告が少なかった. これは適応疾患の違いが要因として考えられた. ピロキシカムの軟膏剤(30mg/日)塗布時の AUC は, 内用剤(20mg/日)投与時の AUC の 17.1%であり, このときの全身性副作用の発現率はそれぞれ 0.48%(CI:0.37-0.61%), 5.43%(5.21-5.66%)と前者が有意に低かった. ロキソニン[®]のパップ剤(100mg/日)貼付時の AUC は, 内用剤(180mg/日)投与時の AUC の 2.6%であり, このときの全身性副作用の発現率はそれぞれ 1.86%(CI:1.41-2.39%), 3.94%(3.62-4.29%)と前者が有意に低かった. 抗アレルギー薬では, アンレキサノクスの点眼液(2.7mg/日)点眼時の AUC は, 内用剤(112.5mg/日)投与時の AUC の 1.10%であり, このときの全身性副作用の発現率はそれぞれ 1.12%(CI:0.88-1.41%), 5.54%(5.04-6.08%)と前者が有意に低かった. エピナスチンの点眼液(0.2mg/日)点眼時の AUC は, 内用剤(15mg/日)投与時の AUC の 0.0%であり, このときの全身性副作用の発現率はそれぞれ 0.0%, 3.93%(3.53-4.37%)と前者が有意に低かった. オロパタジンの点眼液(0.8mg/日)点眼時の AUC は, 内用剤(7.5mg/日)投与時の AUC の 0.0%であり, このときの全身性副作用の発現率はそれぞれ 1.0%(CI:0.43-1.95%), 14.57%(13.87-15.30%)と前者が有意に低かった. ケトチフェンの点鼻液(0.02, 0.1, 0.2mg/日)点鼻時の血中濃度は

検出感度以下であり、このときの全身性副作用の発現率は1.77% (CI:1.46-2.11%)であった。ケトチフェン内用剤 (2mg/日) 投与時の全身性副作用の発現率は、6.19% (5.87-6.52%)であり、前者が有意に低かった。タクロリムスの点眼液 (0.1% 1日2回) 点眼時のAUCは、内用剤 (3mg/日) 投与時のAUCの6.2%であり、このときの全身性副作用の発現率はそれぞれ9.30% (CI:4.10-17.51%)、76.01% (74.66-77.32%)と前者が有意に低かった。トラニラストの点眼剤 (4mg/日) 点眼時のAUCは、内用剤 (300mg/日) 投与時のAUCの0.06%であり、このときの全身性副作用の発現率はそれぞれ0.03% (CI:0.004-0.121%)、3.51% (3.28-3.75%)と前者が有意に低かった。

今回解析対象とした12成分25製剤による12種類の組み合わせについて、同一成分の高曝露製剤に対する低曝露製剤の推定AUCの比 (AUC比) と副作用発現率の比 (副作用比) の関係を検討した。先行研究では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としており、本研究での検討品目においても類似の傾向が認められた。

C-3 生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究

C-3.1 一般用漢方製剤を安全に使うためのwebコンテンツの作成

第2類医薬品に分類される一般用漢方製剤の安全性確保のためには、薬剤師又は登録販売者が漢方医学的考え方に基づき購入者に適切な使用を促すことが期待され、薬事食品衛生審議会において、症状・体質などに応じて適切な処方を選択することが重要である旨指摘された。これに対応して、従前の厚労科学研究「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24~26年)」において、一般用漢方製剤の適切な使用を促し、副作用回避を支援する目的で、「確認票」39処方と、39処方の使い分けの目安となる「鑑別シート」が作成された。他

方、インターネット販売を見据えた購入者の安全を確保する方策が新たに求められているため、本研究では、上述の「確認票」「鑑別シート」を基礎として、インターネット販売に対応した情報提供サイトの作成を行った。作成する一般用漢方製剤の情報提供サイトは、消費者が家庭や店頭において、自分の体質・症状に合った処方を選択し、適正に漢方製剤を服用するための手引きとなる使い方を想定し、1) トップページ、2) 症状を基に「鑑別シート」で処方を選択するページ、3) 処方が安全に服用できるか否かを判定するための「確認票」によるチェックページ、4) 商品名から処方名を特定するための検索ページ、5) 漢方医学の用語を簡単に説明するコラムページ、6) 「確認票」「鑑別シート」のダウンロードページ、の構成とした。

C-3.2 一般用漢方製剤用情報提供ツールの周知活動

上述の「確認票」及び「鑑別シート」の電子ファイル化を望む声に答え、本研究では、薬局やドラッグストアの薬剤師、登録販売者に対して成果物の周知、配布活動を行った。「確認票」及び「鑑別シート」の原稿をPDF化し、国立医薬品食品衛生研究所生薬部ホームページ上に開設した「一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究」サイトにおいて、ダウンロード可能な電子ファイル版として公開、配布した。また、日本漢方生薬製剤協会の協力を得て、同協会ホームページの「制作物のご紹介」の項に「一般用漢方処方の確認票」サイトを開設し、「確認票」PDFファイルを公開、配布した。

C-4 漢方製剤の安全性確保に関する研究

甘草配合漢方処方25種類を、凍結乾燥して検体とし、グリチルリチン酸 (GL) 含量を測定した。被験漢方方剤は、甘草4gが配合される芍薬甘草湯、3gが配合される小青竜湯、2.5gが配合される半夏瀉心湯、2gが配合される五淋散、温経湯、麦門冬湯、防己黄耆湯、防風通聖散、柴苓湯、小柴胡湯、柴朴湯、葛根湯、桂枝加竜骨牡蛎湯、

1.5 g 配合の麻黄湯、柴胡桂枝湯、清心蓮子飲、抑肝散加陳皮半夏、補中益氣湯、加味逍遙散、十全大補湯、抑肝散、そして1 g 配合の釣藤散、加味帰脾湯、人参養榮湯、六君子湯とした。その結果、エキス一日量中に含有される GL 量は概して配合甘草量に応じた量を示し、甘草の配合量とエキス一日量中の GL 含量をプロットしてみると、比較的良好な直線性を示した。その一方で、芍薬甘草湯は直線より上方に、小青竜湯では下方に大きく外れた。そこで、小青竜湯について、甘草からの GL 抽出効率に与える影響を検討したところ、小青竜湯での GL 含量の低さは主に五味子によるものであることが判明した。

五味子は、マツブサ科のチョウセンゴミシ (*Schisandra chinensis*) の果実を用いる生薬で、成分として schizandrin や gomisin 類等のリグナン化合物を含有することが知られ、また citric acid や malic acid, tartalic acid などの有機酸を含有する。甘草単味エキスの pH が 5.44 を示すのに対し、小青竜湯では pH=3.83 であり、甘草と五味子の二味エキスでは pH=3.31、さらには小青竜湯去五味子では pH=4.98 とそれぞれ GL 含量と関連した結果となった。つぎに、pH=2.1 と pH=6.8 の 100 mM リン酸緩衝液を抽出溶媒とし、甘草粉末について、局方収載の定量法と同様の条件で抽出して溶液中の GL 含量を定量した。その結果、pH=6.8 の場合に比べて、pH=2.1 では著しくエキス中の GL 含量が低下しており、GL が酸性化合物であることから、pH の低い条件では抽出され難いことが確認された。また、pH=2.1 で抽出した残渣を pH=6.8 の条件で再度抽出したところ、生薬中に残存すると考えられる GL がほぼ定量的に回収できたことから、酸性条件下で GL が分解した等の理由ではなく、単純に抽出されないことが明らかとなった。以上の結果から、生薬からの GL の抽出に際しては溶媒の液性が重要であることが判明した。

D. 結論

D-1. 化学合成品等のリスク区分の見直しの

ための評価手法に関する研究

一般用医薬品副作用報告（平成 26 年 8 月 1 日～平成 27 年 3 月 31 日）に基づきリスク区分の見直しについて検討した結果、今回の副作用報告からはリスク分類の変更が必要と判断されるものはないと考えられた。また、「一般用医薬品のリスク分類の考え方について」をもとに平成 26 年以降にリスク分類の見直しが行われた製品のリスク分類についても変更する必要はないと考えられた。さらに、要指導医薬品一覧（平成 28 年 2 月 1 日時点）のリスク分類については、各薬剤については概ね現在のリスク分類の考え方によって、適切なリスク分類が可能であると考えられた。総合的な議論を行った結果、リスク分類の検討に供される資料の関係する副作用報告が適切に集積されるために、一般用医薬品に関する副作用報告の収集体制の検討、関係者の報告に対する意識啓発などが必要であるという意見が出された。

D-2. 一般用医薬品の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に関する研究

本研究での検討品目においても、常用量（高曝露）製剤に比べて、低曝露が概ね 20%以下であれば副作用が減少する傾向があり、20%を越えるものについては、副作用は無視できないという、先行研究と類似の傾向が認められた。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の導入の必要性とその適否に関して、その他の薬効群についても今後検討を行い、確認する必要があると考えられた。

D-3 生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究

D-3.1 一般用漢方製剤を安全に使うための web コンテンツの作成

本年度は、消費者向けの一般用漢方製剤の情報提供サイト「漢方セルフメディケーション」（仮称）の構成を確立し、各ページの原案を作成した。来年度以降、引き続きホームページ、コンテンツの作成作業を進める。

D-3.2 一般用漢方製剤情報提供ツールの周

知活動

本年度は、「確認票」及び「鑑別シート」の周知を促進する広報活動の一環として、「確認票」及び「鑑別シート」のPDF ファイルを国立衛研及び関連団体のホームページで公開した。薬局やドラッグストアの販売員がこれらをダウンロード、プリントアウトし、店頭において活用されることにより、一般用漢方製剤の安全使用に寄与することを期待する。

D-4 漢方製剤の安全性確保に関する研究

本研究では、臨床で汎用される漢方製剤を意識し、かつ使用上の注意に記載される甘草の配合量による記載事項の細をも念頭に置いて、甘草配合漢方方剤のGL含量は処方によりどれだけの違いがあるのかについて検討した。その結果、各処方のヒト一日量に含まれるGL量は甘草の配合量に対して概ね直線性を示したものの、芍薬甘草湯や小青竜湯のようにその相関から大きく外れるものも存在することが明らかとなった。甘草の配合量から予測されるGL含量と実際の処方エキス中のGL含量に乖離がある場合、漢方製剤の安全な使用に影響を及ぼす可能性があり、その原因については個別に明らかにする必要がある。

E. 健康危機情報

特になし

F. 研究発表

新聞報道

・政田さやか，一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究，薬事日報，11595，17（2015）

学会発表

・政田さやか，天然物医薬品の安全性及び品質確保に関する研究，日本生薬学会第62回年会（2015. 9，岐阜）

講演

・袴塚高志，リスク区分に基づいた生薬・漢方製剤の安全な使用について，第44回生薬分析シン

ポジウム（2015.10，大阪）

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

分担研究課題 一般用医薬品の化学合成品等のリスク区分の見直しのための
評価手法に関する研究

研究分担者 望月眞弓 慶應義塾大学薬学部 教授

研究要旨：1) 一般用医薬品副作用報告（平成 26 年 8 月～27 年 3 月）の整理、2) 医療用医薬品添付文書の改訂（平成 26 年以降）、3) 平成 26 年以降にリスク分類の見直しが行われた製品、4) 要指導医薬品一覧、の 4 項目についてリスク分類の見直しに向けた検討を行った。本研究結果より、現在のリスク分類の見直しに際し、検討材料となり得る項目が明らかとなった。今後、一般用医薬品によるセルフメディケーションを推進し、国民の健康を守るためには、薬局薬剤師及び登録販売者の適切な情報提供によって、副作用の未然発生、早期発見、重篤化防止等に結びつけられるよう、薬剤師及び登録販売者のより一層の資質向上を図ることや、一般用医薬品の副作用報告が適時適切に行われるような医療関係者等への啓発、環境整備等を行った上で、引き続き、今後の副作用報告状況を監視する必要がある。

A. 研究目的

一般用医薬品は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法という）第 36 条の 7 第 1 項に基づき、リスクの程度に応じて 3 グループに分類された。薬機法施行後に承認された、新たな一般用医薬品については、副作用報告や市販後の調査結果に基づき、新たにリスク区分が定められているところである。

一方、平成 22 年 8 月に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会において、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、各リスク分類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、

リスク分類の見直しを検討することとされた。これを受けて、本研究では、以下の 4 項目について、医学専門家によるリスク分類に対する意見も聴きつつ、化学合成品等の一般用医薬品のリスク分類の見直しに向けた検討を行った。

1. 一般用医薬品副作用報告（平成 26 年 8 月 1 日～平成 27 年 3 月 31 日）の整理
2. 医療用医薬品添付文書の改訂（平成 26 年以降）
3. 平成 26 年以降にリスク分類の見直しが行われた製品の検討
4. 要指導医薬品一覧（平成 28 年 2 月 1 日時点）のリスク分類の検討

B. 研究方法

1. 一般用医薬品副作用報告（平成 26 年 8 月 1 日～平成 27 年 3 月 31 日）の整理

医薬品医療機器総合機構（PMDA）または厚生労働省に報告があった一般用医薬品の副作用の報告（平成 26 年 8 月 1 日～平成 27 年 3 月 31 日までの国内報告受付分）について、リスク分類と薬効分類別に医薬品を抽出し整理した。

2. 医療用医薬品添付文書の改訂（平成 26 年以降）

添付文書の改訂があった医療用医薬品（配合剤を除く）（平成 26 年以降）について、PMDA のホームページでの医療用医薬品情報検索を用いて調査を行った。

3. 平成 26 年以降にリスク分類の見直しが行われた製品の検討

厚生労働省から示されている「一般用医薬品のリスク分類の考え方について」（参考資料）に基づき、平成 26 年 5 月～27 年 5 月の薬事・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おいて、リスク評価がなされた一般用医薬品のリスク分類が製造販売後調査報告書の内容を調査し、適当であるかを検討した。

4. 要指導医薬品一覧（平成 28 年 2 月 1 日更新）のリスク分類の検討

厚生労働省より公表されている要指導医薬品一覧（平成 28 年 2 月 1 日更新）について、今後、要指導医薬品の指定が外れる際の一般用医薬品のリスク分類の検討にあたり、

「一般用医薬品のリスク分類の考え方について」が適用可能かどうか検討した。

下記の医学専門家からなる研究体制を構築してリスク分類の考え方について検討した。

研究体制

研究代表者 望月眞弓（慶應大・薬）

研究協力者（五十音順）

飯島正文（昭和大・医・名誉教授）

市村恵一（石橋総合病院統括理事）

岡本美孝（千葉大・医・耳鼻咽喉科教授）

金井 淳（順天堂大・医・名誉教授）

小早川雅男（国立国際医療研究センター）

澤 充（公益財団法人一新会理事長）

塩原哲夫（杏林大・医・皮膚科名誉教授）

橋口正行（慶應大・薬）

C. 研究結果と考察

1. 一般用医薬品副作用報告（平成 26 年 8 月 1 日～平成 27 年 3 月 31 日）の整理（資料 1）

資料 1 に基づき検討した結果、今回の副作用報告からリスク分類の変更が必要とされるものはないと考えられた。

なお今後、一般用医薬品の副作用報告の情報を踏まえて、現在のリスク分類の見直しに向け検討する際には、以下の情報も含めて総合的に検討していく必要があると考えられた。

- ・副作用報告症例の因果関係に関する判定結果（医薬品等安全対策部会等で公表される副作用症例は、因果関係の有無にかかわらず報告された症例が示されている）
- ・副作用報告症例の診断名の正確性の向上
- ・副作用の発現時期、貼付剤における貼付

部位、過剰摂取などの不適正使用によるものか等、使用に際しての詳細な背景情報

- ・該当製品の販売量（発生頻度等の見当をつけるために必要と考えられる）

2. 医療用医薬品添付文書の改訂（平成 26 年以降）（資料 2）

例えば、平成 27 年 10 月 20 日に使用上の注意が改訂された酸化マグネシウムについては、高齢者での集積が多いこと、便秘の人で集積多く、腎機能が正常な場合や通常用量以下の使用であっても重篤な転帰をたどる例が報告されていることなどから、慎重投与の項に高齢者を記載する等の改訂が行われた。これに伴い、酸化マグネシウム単剤の一般用医薬品も添付文書が改訂され、「相談すること」の項に高齢者を記載する改訂がされた。

医療用医薬品の添付文書の改訂の根拠となった、集積した副作用症例の情報については、同成分の一般用医薬品に係る過去のリスク分類を検討した際には考慮されていない情報であるため、リスク分類の見直しに向けた検討材料の一つとすべきであると考えられた。

3. 平成 26 年以降にリスク分類の見直しが行われた製品の検討（資料 3）

「一般用医薬品のリスク分類の考え方について」をもとに資料 3 の製品の現在のリスク分類が適当であるかを検討した結果、リスク分類について変更する必要はないと考えられた。

4. 要指導医薬品一覧（平成 28 年 2 月 1 日時点）のリスク分類の検討（資料 4）

資料に掲載されている医薬品は、いずれも、今後製造販売後調査報告等の情報に基づき、安全対策調査会でリスク分類を調査することとなる。

各薬剤については概ね現在のリスク分類の考え方（参考資料）によって、適切なリスク分類が可能であると考えられたが、イコサペント酸エチルについては、リスク区分の考え方の前提となる本剤そのものの安全性のみならず、本剤が服薬すべき患者の妥当性や、医療機関への受診機会に与える影響も含め、慎重に判断する必要があると考えられた。

総合的な議論を行った結果、リスク分類の検討に供される資料の関係する副作用報告が適切に集積されるために、一般用医薬品に関する副作用報告の収集体制の検討、関係者の報告に対する意識啓発などが必要であるという意見が出された。

D. 結論

本研究では、1）一般用医薬品副作用報告（平成 26 年 8 月 1 日～平成 27 年 3 月 31 日）の整理、2）医療用医薬品添付文書の改訂（平成 26 年以降）、3）平成 26 年以降にリスク分類の見直しが行われた製品、4）要指導医薬品一覧、の 4 項目についてリスク分類の見直しに向けた検討を行った。本研究結果より、現在のリスク分類の見直しに際し、検討材料となり得る項目が明らかになった。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 研究発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

資料1 一般用医薬品副作用報告（平成26年8月～平成27年3月）一覧

薬効別	成分名	副作用名	転帰	集計値	販売経路	類別
興奮剤、覚せい剤	1錠中無水カフェイン100mg, チアミン硝化物5mg	意識変容状態	未回復	1	不明	第三類
		過換気	未回復	1	不明	第三類
		呼吸停止	回復	1	不明	第三類
		心室細動	回復	1	不明	第三類
		不整脈	軽快	1	不明	第三類
		痙攣	回復	1	不明	第三類
解熱鎮痛消炎剤	1錠中ロキソプロフェンナトリウム水和物68.1mg(無水物として60mg)	アナフィラキシーショック	回復	1	不明	第一類
		中毒性表皮壊死融解症	不明	1	不明	第一類
		幻覚	軽快	1	店頭販売	第一類
		溶血性尿毒症症候群	軽快	1	不明	第一類医薬品
		落ち着きのなさ	軽快	1	店頭販売	第一類医薬品
	1錠中イブプロフェン200mg	無顆粒球症	回復	1	不明	指定第二類
	1錠中アスピリン330mg, 合成ヒドロタルサイト(ダイバッファーHT)100mg	アナフィラキシー反応	回復	1	不明	指定第二類
		アナフィラキシー反応	軽快	1	不明	指定第二類
		アナフィラキシー様反応	不明	1	不明	
		ステイブンス・ジョンソン症候群	回復	1	不明	
			軽快	1	不明	
		肺炎	回復	1	不明	
		薬疹	不明	1	不明	
		薬物性肝障害	不明	1	不明	
喘息	回復	1	不明			
1錠中アセトアミノフェン33mg	ステイブンス・ジョンソン症候群	不明	1	不明	第二類	

	1錠中 イブプロフェン 62mg, アセトアミノフェン 62mg, 無水カフェイン 40mg, アリルイソプロピルアセチル尿素 30mg, 乾燥水酸化アルミニウムゲル 35mg	アナフィラキシーショック	回復	1	店頭販売	指定第二類
	1包(690mg)中アセトアミノフェン 300mg, エテンザミド 120mg, カフェイン水和物 70mg	意識変容状態	回復	1	不明	指定第二類
各種物質毒性		回復	1	不明		
痙攣		回復	1	不明		
	2錠中イブプロフェン 144mg, エテンザミド 84mg, ブロムワレリル尿素 200mg, 無水カフェイン 50mg	各種物質毒性	軽快	1	不明	指定第二類
不明			1	不明		
消化管壊死		不明	1	不明		
代謝性アシドーシス		不明	1	不明		
薬疹		不明	1	店頭販売		
		アナフィラキシーショック	軽快	1	不明	指定第二類
	1包(1.6g)中アセトアミノフェン 265mg, エテンザミド 300mg, ブロムワレリル尿素 200mg, 無水カフェイン 50mg	肝機能異常	未回復	1	不明	指定第二類
総合感冒剤	2錠中イブプロフェン 150mg, アリルイソプロピルアセチル尿素 60mg, 無水カフェイン 80mg	スティーブンス・ジョンソン症候群	軽快	1	店頭販売	指定第二類
		回転性めまい	未回復	1	不明	
		中毒性表皮壊死融解症	不明	1	不明	
		薬疹	未回復	1	不明	
		スティーブンス・ジョンソン症候群	回復	1	不明	指定第二類
	2錠中イブプロフェン 150mg, アリルイソプロピルアセチル尿素 60mg, 無水カフェイン 80mg	各種物質毒性	死亡	1	不明	指定第二類

4錠中アセトアミノフェン 600mg, エテンザミド 1000mg, 無水カフェイン 200mg, アリルイソプロピルアセチル尿素 120mg, ベンフォチアミン 10mg	急性腎不全	軽快	1	不明	指定第二類
6錠中アセトアミノフェン 600mg, エテンザミド 1000mg, 無水カフェイン 200mg, アリルイソプロピルアセチル尿素 120mg, ベンフォチアミン 25mg, カンゾウ乾燥エキス 72mg (甘草 504mg)	アナフィラキシーショック	回復	1	配置販売	指定第二類
6錠中イブプロフェン 450mg, アリルイソプロピルアセチル尿素 180mg, 無水カフェイン 240mg, 乾燥水酸化アルミニウムゲル 200mg	薬疹	回復	1	店頭販売	指定第二類
2錠中 イブプロフェン 150mg, トラネキサム酸 140mg, 無水カフェイン 80mg	中毒性表皮壊死融解症	軽快	1	不明	指定第二類
6カプセル中 イブプロフェン 450mg, d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 3.5mg, ジヒドロコデインリン酸塩 24mg, グアイフェネシン 250mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩 60mg, 無水カフェイン 40mg	アナフィラキシーショック	未回復	1	店頭販売	指定第二類
9錠中 イブプロフェン 450mg, トラネキサム酸 750mg, d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 3.5mg, ジヒドロコデインリン酸塩 24mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩 60mg, グアイフェネシン 250mg, 無水カフェイン 75mg	アナフィラキシーショック	回復	1	不明	指定第二類

1 包(2.2g)中アセトアミノフェン 235mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩 2.5mg, ジヒドロコデインリン酸塩 8mg, グアヤコールスルホン酸カリウム 50mg, 無水カフェイン 30mg, リボフラビン 2.5mg, アスコルビン酸 100mg, 葛根湯乾燥エキス 380mg	口内炎	回復	1	店頭販売	指定第二類
	喉頭痛	回復	1	店頭販売	
	発疹	回復	1	店頭販売	
4 カプセル中イソプロピルアンチピリン 300mg, アセトアミノフェン 450mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩 7.5mg, ジヒドロコデインリン酸塩 12mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩 60mg, カンゾウエキス末 118mg (原生薬として 983mg), 無水カフェイン 75mg	アナフィラキシー様反応	不明	1	店頭販売	指定第二類
3 錠中ブロムヘキシン塩酸塩 4mg, リゾチーム塩酸塩 20mg(力価), ジヒドロコデインリン酸塩 8mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩 20mg, マレイン酸カルビノキサミン 2.5mg, アセトアミノフェン 300mg, 無水カフェイン 25mg, ビスイブチアミン 8mg, リボフラビン 4mg	スティーブンス・ジョンソン症候群	不明	1	店頭販売	指定第二類
	スティーブンス・ジョンソン症候群	不明	1	店頭販売	指定第二類
1 包(0.97g)中アセトアミノフェン 300mg, ジヒドロコデインリン酸塩 8mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩 20mg, グアイフェネシン 41.67mg, リゾチーム塩酸塩 20mg(力価), マレイン酸カルビノキサミン 2.5mg, 無水カフェイン 25mg, ビスイブチアミン 8mg, リボフラビン 4mg	スティーブンス・ジョンソン症候群	回復	1	不明	指定第二類
	肝機能異常	未回復	1	不明	指定第二類
	肝障害	軽快	1	不明	指定第二類
	多形紅斑	軽快	1	不明	指定第二類
3 錠中アセトアミノフェン 300mg, ジヒドロコデインリン酸塩 8mg, dl-メチルエフェドリン	汎血球減少症	回復	1	不明	指定第二類

塩酸塩 20mg, グアイフェネシン 41.67mg, リゾチーム塩酸塩 20mg(力価), マレイン酸カルビノキサミン 2.5mg, 無水カフェイン 25mg, ビスイブチアミン 8mg, リボフラビン 4mg	薬疹	不明	1	店頭販売	
		回復	1	不明	
		不明	1	不明	
3錠中アセトアミノフェン 300mg, ブロムヘキシン塩酸塩 4mg, ジヒドロコデインリン酸塩 8mg, ノスカピン 16mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩 20mg, リゾチーム塩酸塩 30mg(力価), マレイン酸カルビノキサミン 2.5mg, 無水カフェイン 25mg, ビスイブチアミン 8mg, リボフラビン 4mg	肝炎	不明	1	不明	指定第二類
	肝機能異常	回復	2	不明	
	中毒性表皮壊死融解症	未回復	1	店頭販売	
3包(3.6g)中アセトアミノフェン 900mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩 7.5mg, ジヒドロコデインリン酸塩 24mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩 60mg, 無水カフェイン 75mg, チアミンジスルフィド 24mg, リボフラビン 12mg, カンゾウ末 800mg	スティーブンス・ジョンソン症候群	回復	1	配置販売	指定第二類
	肺炎	回復	1	配置販売	
3包(3600mg)中 アセトアミノフェン 900mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩 7.5mg, ジヒドロコデインリン酸塩 24mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩 60mg, グアヤコールスルホン酸カリウム 250mg, 無水カフェイン 75mg, ベンフォチアミン 25mg, リボフラビン 12mg, ヘスペリジン 45mg, カンゾウ末 800mg, セネガ乾燥エキス 24mg (セネガ 400.8mg)	尿閉	回復	1	配置販売	指定第二類
	浮動性めまい	回復	1	配置販売	