

ペミロラストカリウム	ペミラストン AG 点眼薬	アルフレッサファーマ株式会社	平成 25 年 12 月 20 日	安全性等に関する製造販売後調査期間 (3 年)	平成 26 年 1 月 14 日 (ノアール P ガード点眼液)	-
	ノアール P ガード点眼液	佐藤製薬株式会社				
エバスチン	エバステル A L	興和株式会社	平成 25 年 12 月 20 日	安全性等に関する製造販売後調査期間 (3 年)	平成 26 年 1 月 20 日	-
トラニラスト	ロートアルガードプレテクト ロートアルフィット EX	ロート製薬株式会社	平成 25 年 12 月 20 日	安全性等に関する製造販売後調査期間 (3 年)	平成 26 年 1 月 8 日 (ロートアルガードプレテクト)	-
トリメブチンマレイン酸塩	セレキノン S セノレックス S	田辺三菱製薬株式会社	平成 25 年 5 月 10 日	安全性等に関する製造販売後調査期間 (3 年)	平成 26 年 7 月 10 日 (セレキノン S)	-
イコサペント酸エチル	エパデール T エパアルテ	持田製薬株式会社	平成 24 年 12 月 28 日	安全性等に関する製造販売後調査期間 (3 年)	平成 25 年 4 月 15 日	-
ネチコナゾール塩酸塩	エスエスカンジダクリーム フェミディアクリーム カンジダカユミノンクリーム	エスエス製薬株式会社	平成 24 年 6 月 12 日	安全性等に関する製造販売後調査期間 (3 年)	-	-
赤ブドウ葉乾燥エキス混合物	アンチスタックス	エスエス製薬株式会社	平成 23 年 1 月 21 日	再審査期間 (8 年)	平成 25 年 6 月 3 日	-

要指導医薬品（劇薬）一覧

販売名	製造販売業者	承認年月日
ガラナポーン	大東製薬工業株式会社	昭和 41 年 1 月 25 日
ハンピロン	日本薬品株式会社	昭和 38 年 3 月 5 日
ストルピン M カプセル	松田薬品工業株式会社	昭和 39 年 2 月 7 日
マヤ金蛇精（カプセル）	摩耶堂製薬株式会社	昭和 38 年 8 月 8 日
エフゲン	阿蘇製薬株式会社	昭和 43 年 8 月 31 日

1. 第1類医薬品の具体的内容

以下の(1)又は(2)に当たるもの

(1) リスク分類の評価が終了していないもの(製造販売後調査期間(通常3年)終了後の1年間)

【具体例】

- ・メキタジン(一日量中メキタジン六mg以上を含有するものに限る。)(抗アレルギー薬)
- ・エピナスチン(抗アレルギー薬) 等

(2) 副作用等により日常生活に支障を来す程度の健康被害が生ずるおそれがある医薬品のうち、その使用に関し特に注意が必要なもの

例えば、以下のような、薬剤の使用・選択に当たって薬剤師のサポートが必要と考えられるものが当たる。

①一般消費者の判断だけでは重大な疾患を見逃し、適正な医療を受ける機会を奪う可能性があるもの

【具体例】

- ・シメチジン等のH2ブロッカー
(重篤な消化器疾患が見過ごされるおそれがあるため)

②生命にかかわる重篤な副作用のおそれがあり、一定の予防的対応を行う必要があるもの(ハイリスク者の排除、長期使用の回避、使用方法の指導など)

【具体例】

- ・ミノキシジル(既往歴の確認を行う必要があるため)
- ・テストステロン(長期大量使用により発がんの可能性があるため)

③適用の妥当性について、慎重に判断する必要があるもの

【具体例】

- ・アシクロビル(過去に医師の診断治療を受けた経験が前提であるため)

2-1. 第2類医薬品の具体的内容

副作用等により日常生活に支障を来す程度の健康被害が生ずるおそれがあるもの

【具体例】

- ・アセトアミノフェン
- ・葛根湯等の漢方製剤

2-2. 指定第2類医薬品の具体的内容

第2類医薬品のうち、
医薬品の適切な選択に当たって、専門家の積極的な情報提供が行われる機会を確保
することが必要であると考えられるものとして、主に以下の①～③のようなもの

①「相互作用」又は「患者背景（小児、高齢者、妊婦など）」において「禁忌」
があり、その要件に該当する者が服用した場合に健康被害に至るリスクが高
まるもの

【具体例】

- ・アスピリン、イブプロフェン（妊婦禁忌）
- ・デキサメタゾン（小児・妊婦の広範囲使用禁忌）

②依存性・習慣性があるもの

【具体例】

- ・リン酸ジヒドロコデイン
- ・ブロムワレリル尿素

③適応を誤ると症状の悪化、他の疾病の増悪などの恐れがあるもの

【具体例】

- ・ネチコナゾール
- ・ブテナフィン

3. 第3類医薬品の具体的内容

副作用等により日常生活に支障を来す程度の健康被害をきたすほどではないが、副
作用等により身体の変調・不調を生じるおそれがあるもの

【具体例】

- ・ビタミンC
- ・ビフィズス菌

注意）同成分であっても、剤形、投与経路等により異なる区分となる場合がある。

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
研究分担者 橋 口 正 行 慶應義塾大学薬学部准教授

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

研究要旨：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、過去の検討班において検討された。今回は、その研究方法を踏襲し、消炎鎮痛薬の貼付剤等ならびに抗アレルギー薬の点鼻薬、点眼薬等の外用剤に範囲を拡大して検討を行なった。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、低曝露製剤の推定 AUC の比（AUC 比）が 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る。

A. 研究目的

一般用医薬品（OTC 薬）におけるリスク区分は、現在、その成分に基づき第 1 類から 3 類までの 3 種類に大別され、販売方法等もその分類によって規制されている。過去の検討班において大谷らは、OTC 薬成分の含有量を考慮したリスク区分、すなわち量的制限を導入することの適否および必要性を、科学的側面から、非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）、免疫抑制薬、βブロッカーについて評価した結果、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。したがって、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ことを報告している。¹⁾

今回我々は、大谷らの研究方法と同様の手法を用いて、OTC 薬におけるリスク区分に量的制限の導入の必要性とその適否について、消炎鎮痛薬の貼付剤等ならびに抗アレルギー薬の点鼻薬、点眼薬等の外用剤に調査範囲を拡大して検討を行なった。

B. 研究方法

1. 検討対象品目

今回、消炎鎮痛薬であるケトプロフェン、ピロキシカム、ロキソプロフェン、抗アレルギー薬であるオキシメタゾリン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、ケトチフェンフマル酸

塩、ペミロラストカリウム、トラニラスト、イブジラスト、アシタザノラスト水和物、レボカバスチン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩、グリチルリチン酸二カリウム、リゾチーム塩酸塩、アンレキサノクス、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、シクロスポリン、タクロリムス水和物、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、フルチカゾンプロピオン酸エステル、フルチカゾンフランカルボン酸エステル、メタゾンフランカルボン酸エステル水和物、デキサメサゾンシペル酸エステルの各成分を含有する製剤を対象とした。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ない、AUC 値及び副作用項目別発現頻度情報がともに入手可能な製剤が同一成分について複数ある場合を今回の分析対象とした。

2. 曝露量の推定と比較

AUC データが得られた薬物動態試験での投与量と副作用調査実施時の投与量が必ずしも一致しないことから、先行研究に準じて、投与経路が同じであれば投与量と AUC の間には線形関係が成り立つと仮定し、下記の計算式により副作用発現率調査時の推定 AUC を算出した。

副作用発現率調査時の推定 AUC = 薬物動態試験時の AUC × 推定 1 日投与量 / 薬物動態試験時の投与量

なお、推定 1 日投与量とは承認された用法用量に基づく標準的な 1 日投与量としたが、投与量に幅がある時は最低及び最高用量の平均値を用いることとし、1 回投与量の明確な規定のない塗布剤（ピロキシカム軟膏）は推定 1 日投与量を 6.0 g（1 回 2.0 g を 1 日 3 回塗布）と仮定した。タリムス[®]点眼液については、推定 1 日投与量を 200 μ L（両眼に 1 滴（50 μ L）ずつ、1 日 2 回点眼）と仮定した。

3. 副作用情報の再分類と比較

収集した各製品の項目別副作用発現頻度を基に、MedDRA/J ver 18.1²⁾ を用いて、下記の要領で SOC（器官別大分類；System Organ Class）毎に再分類した。

- ・複数の SOC が存在する場合は Primary SOC を採用した。
- ・外用剤の適用部位における副作用、ならびに基礎疾患による症状が影響を及ぼすと考えられる副作用は集計から除外した。
- ・副作用項目と完全に一致する名称が MedDRA に存在しない場合は類似名称で読み替えを行ない、その判断の妥当性について別の研究者が確認したものについて、SOC 分類を決定した。

また、得られた副作用情報は品目によって調査例数の違いが大きいことから、それらの影響を考慮するために F 分布を仮定して副作用発現頻度の 95%信頼区間 (95%CI) を求めた。また、高曝露製剤と低曝露製剤の副作用発現率の差は、 χ^2 検定を用いて評価し、危険率 5%未満 ($p < 0.05$) の場合、統計的に有意と判断した。

なお、2 剤の比較において、経口剤、注射剤などの全身曝露量が多いものを常用量（高曝露）製剤、局所適用製剤など全身曝露量が少ないも

のを低曝露製剤とした。

C. 研究結果と考察

1. 解析対象薬剤

必要な情報が得られ、比較検討の対象とした成分および製剤名は、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製剤であった(表1)。ピロキシカムについては坐剤(フェルデン®坐剤)のAUCデータも存在したが、経口投与に近いAUCを示していたため、経口剤(バキソ®カプセル)と経皮剤(バキソ®軟膏)の組み合わせのみを対象とした。また、ケトチフェン製剤のうち、ザジテン®点眼液については人での薬物動態データが存在しなかったため、解析できなかった。

2. 各製剤の副作用発現頻とSOC分類別の副作用発現頻度および推定曝露量(推定AUC)

同一成分毎の副作用発現頻度および推定曝露量(推定AUC)を図1~8に示した。対象とした18製剤のうち、モーラス®テープ、アジレオン®点眼液、タリムス®点眼液の3製剤については、IFでは承認時までの副作用集計のみ記載であり、市販後調査成績は含まれていなかった。そのため、他15製剤とは異なり、調査症例数は相対的に少なかった。また、適用部位に伴う副作用は今回の比較検討から除外することとしたが、モーラス®テープの初回承認時の副作用集計では「投与部位」あるいは「適用部位」という表現はみられなかったが、関節リウマチ効能追加時の副作用集計では皮膚SOCに分類される多くの副作用が「適用部位」に関連するものと表示されていた。取扱い基準の異なる状況での発現頻

度の統合を避けるため、皮膚SOCに分類される副作用のうち「接触性皮膚炎」については「適用部位」とみなして全身性副作用頻度を含めないこととした。プログラフ®カプセルは移植後の免疫抑制を始めとする複数の効能を有しているが、比較検討するタリムス®点眼液の効能は「春季カタル(抗アレルギー剤が効果不十分な場合)」であるため、投与対象患者の基礎的病態が大きく異なることのないよう、「関節リウマチ」のみの副作用集計を解析に用いた。

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(図1)。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(図2)。ロキソンニンのパップ剤(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(図3)。

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(図 4)。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(図 5)。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(図 6)。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(図 7)。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(図 8)。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(図 9)。

3. 全身性副作用と曝露量との関係

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) の関係を図 10 に示す。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。

D. 結論

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る。

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

H. 引用文献

1) 大谷壽一. 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. 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 p 21～32、平成 26 (2014) 年 3 月

2) [https://www.jmo.gr.jp/jmo/servlet/
mdrLoginTop](https://www.jmo.gr.jp/jmo/servlet/mdrLoginTop)

表1 解析対象とした成分および製剤名

効能	成分名	高曝露製剤	低曝露製剤
消炎鎮痛薬	ケトプロフェン	カピステン筋注	モーラステープ (外用)
	ピロキシカム	バキソカプセル	バキソ軟膏
	ロキソプロフェン	ロキソニン錠	ロキソニンパップ
抗アレルギー薬	アンレキサノクス	ソルファ錠	ソルファ点鼻液
	エピナスチン	アレジオン錠	アレジオン点眼液
	オロパタジン	アレロック錠	パタノール点眼液
	ケトチフェン	ザジテンカプセル	ザジテン点鼻液
	タクロリムス	プログラフカプセル	タリムス点眼液
	トラニラスト	リザベンカプセル	リザベン点眼液

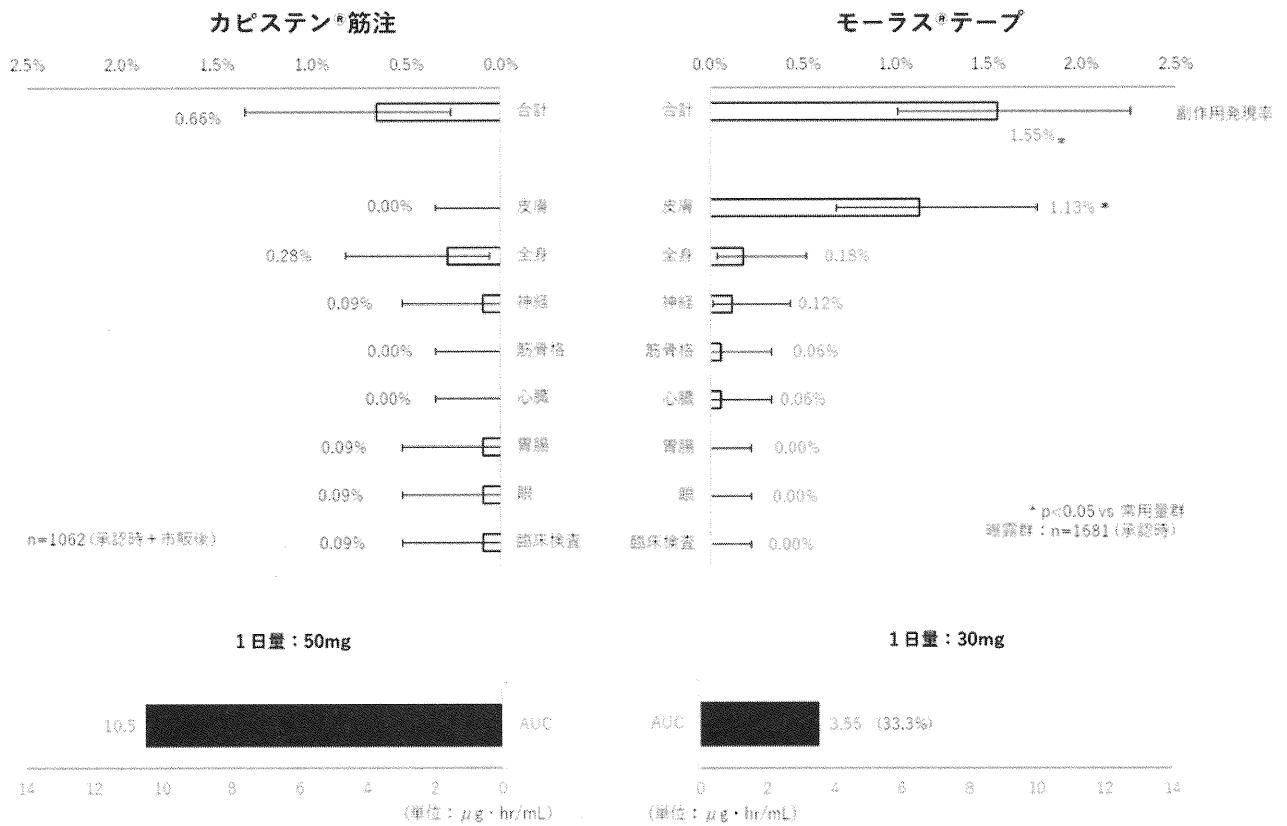


図1 ケトプロフェン製剤における常用量製剤 (左) と低曝露製剤 (右) の副作用発現率 (上段) およびそのときの推定曝露量としての AUC (下段)

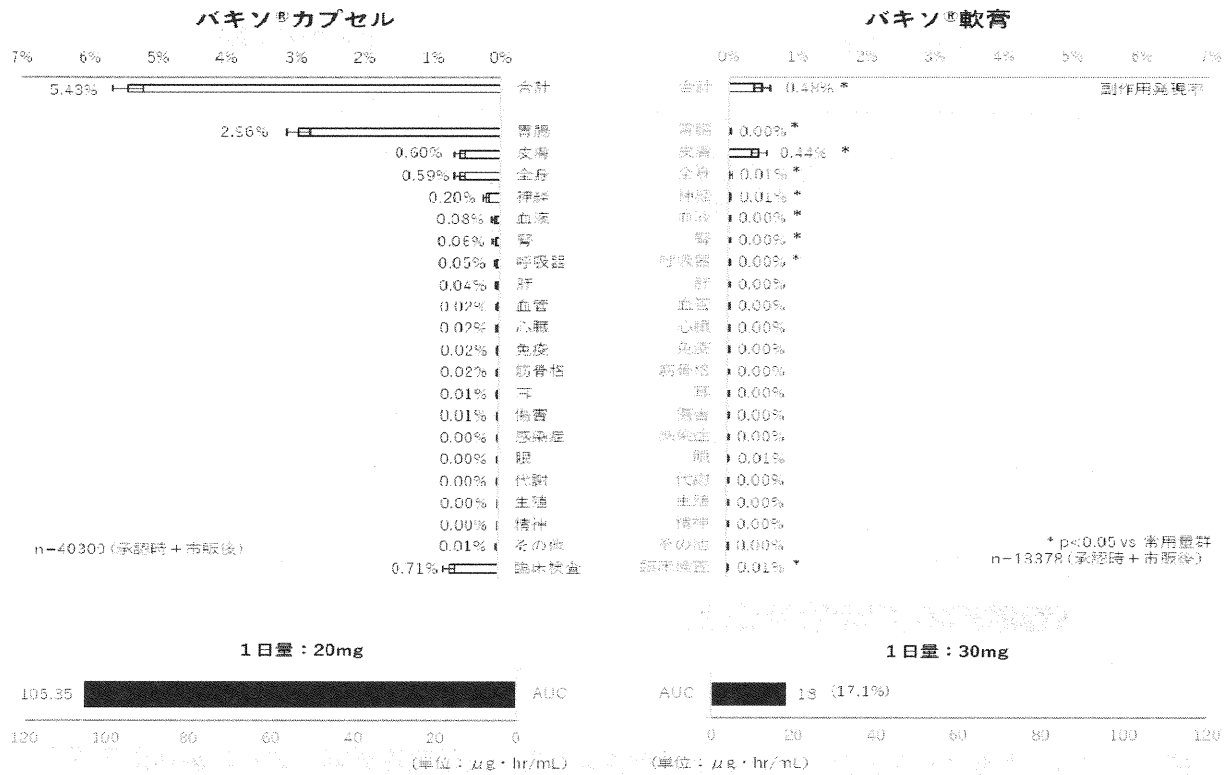


図 2 ピロキシカム製剤における常用量製剤 (左) と低曝露製剤 (右) の副作用発現率 (上段) およびそのときの推定曝露量としての AUC (下段)

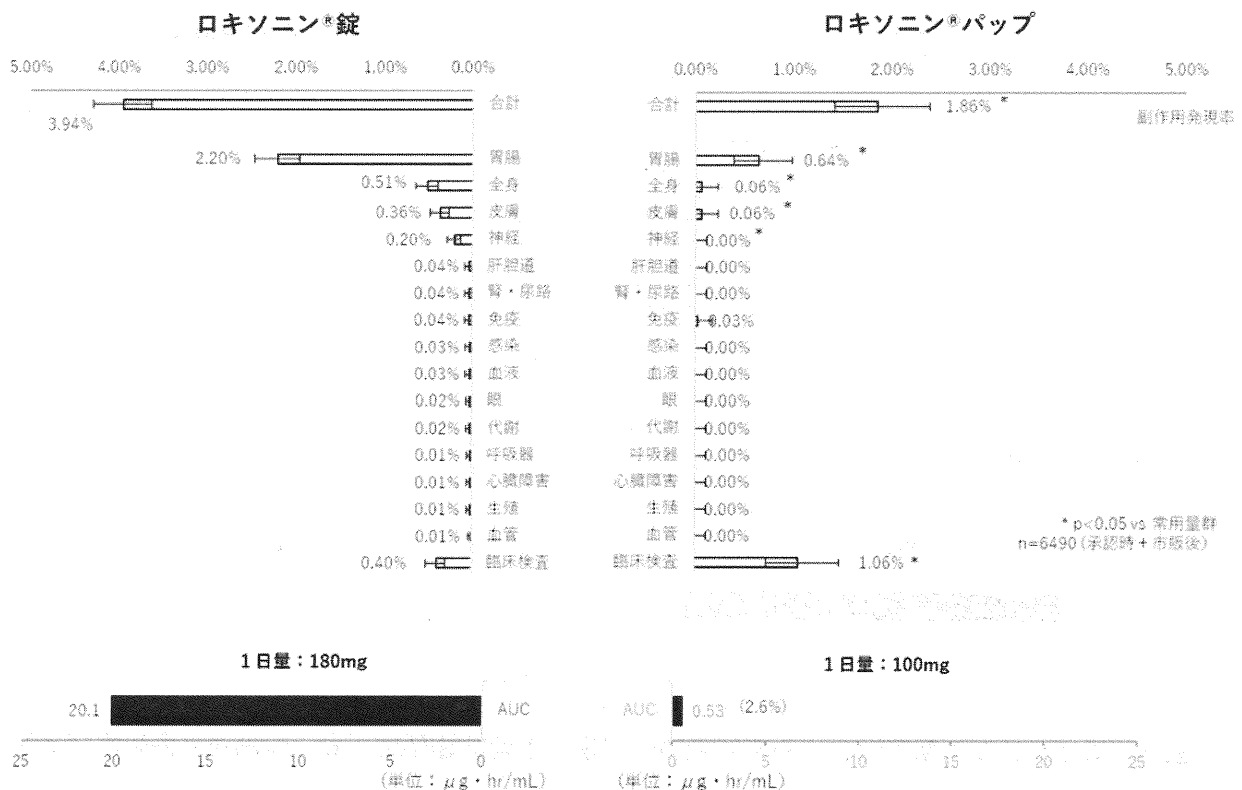


図 3 ロキソプロフェン製剤における常用量製剤 (左) と低曝露製剤 (右) の副作用発現率 (上段) およびそのときの推定曝露量としての AUC (下段)

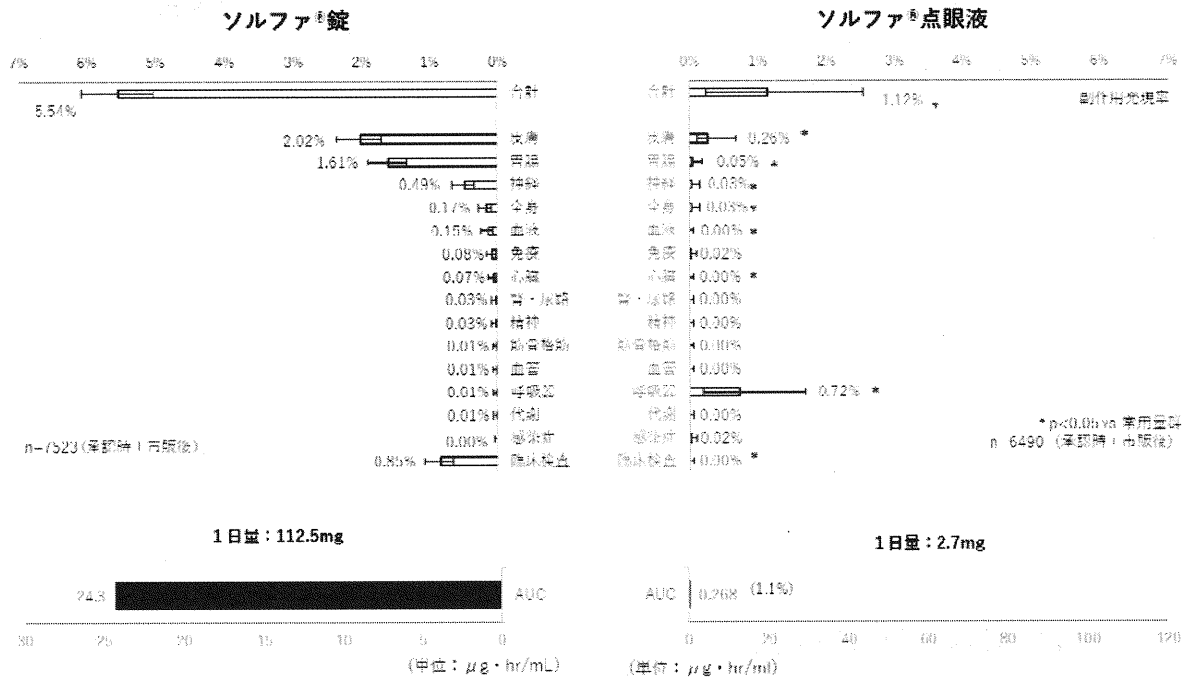


図4 アンレキサノクス製剤における常用量製剤（左）と低曝露製剤（右）の副作用発現率（上段）およびそのときの推定曝露量としてのAUC（下段）

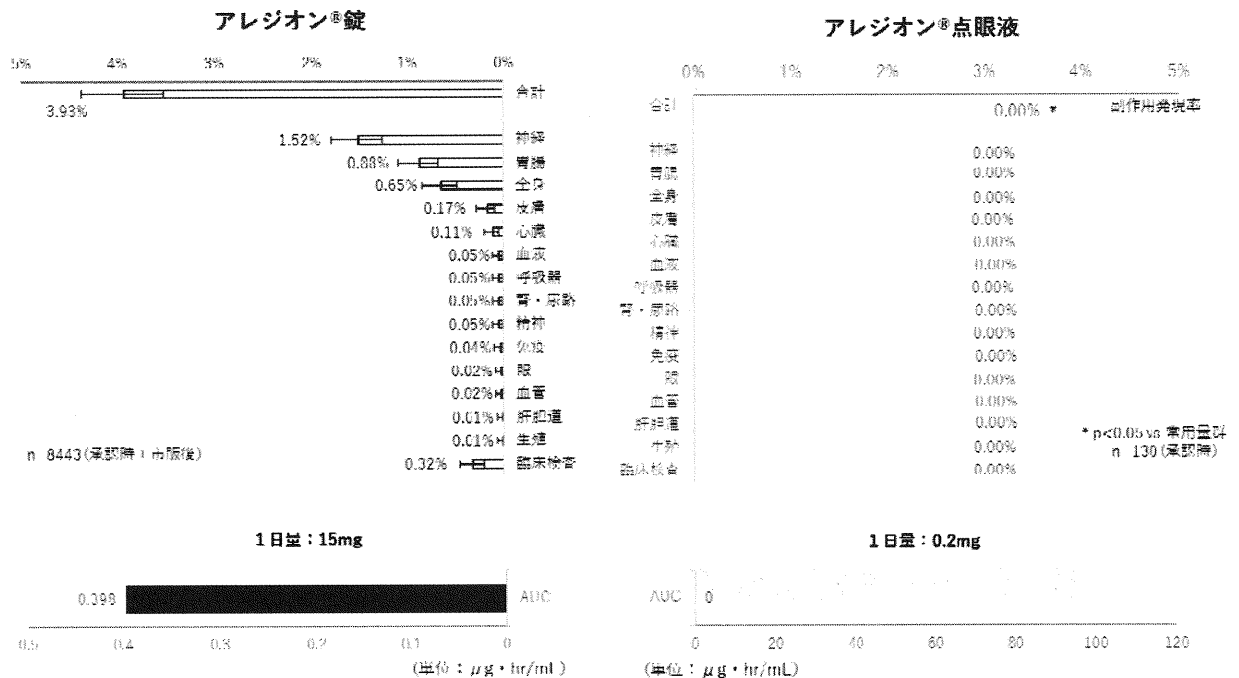


図5 エピナスチン製剤における常用量製剤（左）と低曝露製剤（右）の副作用発現率（上段）およびそのときの推定曝露量としてのAUC（下段）

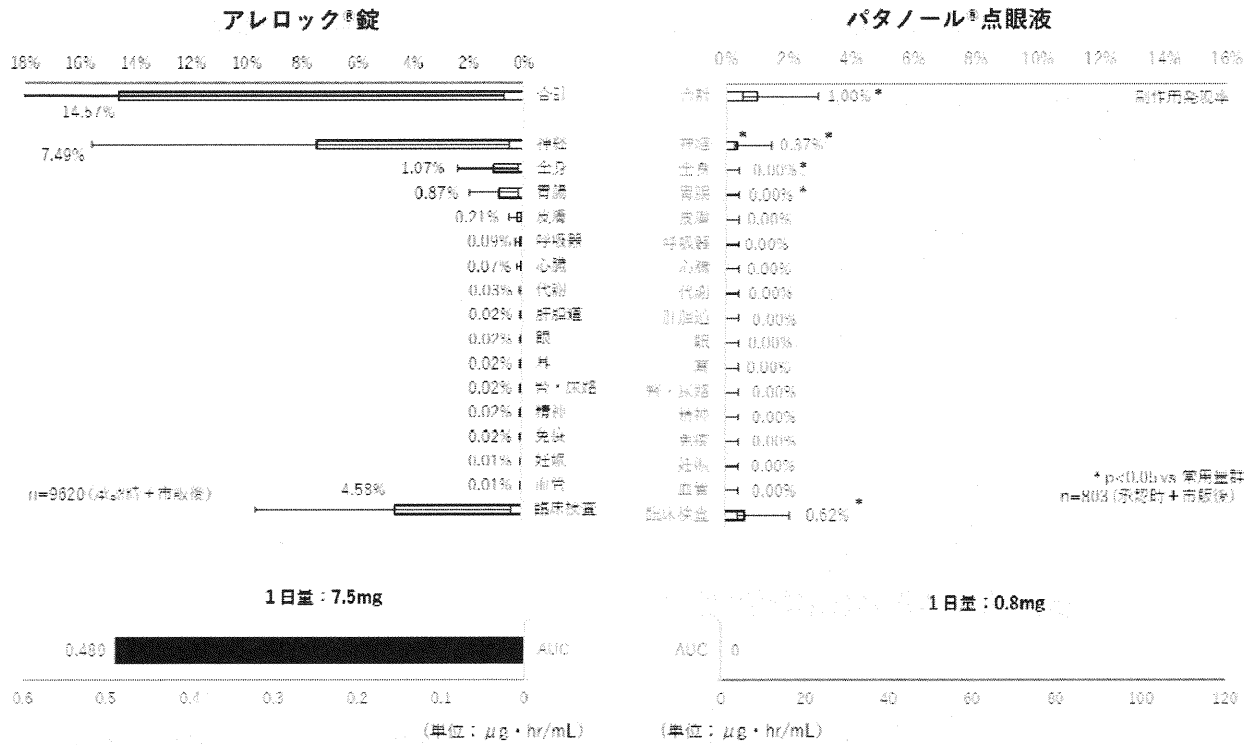


図 6 オロパタジン製剤における常用量製剤（左）と低曝露製剤（右）の副作用発現率（上段）およびそのときの推定曝露量としての AUC（下段）

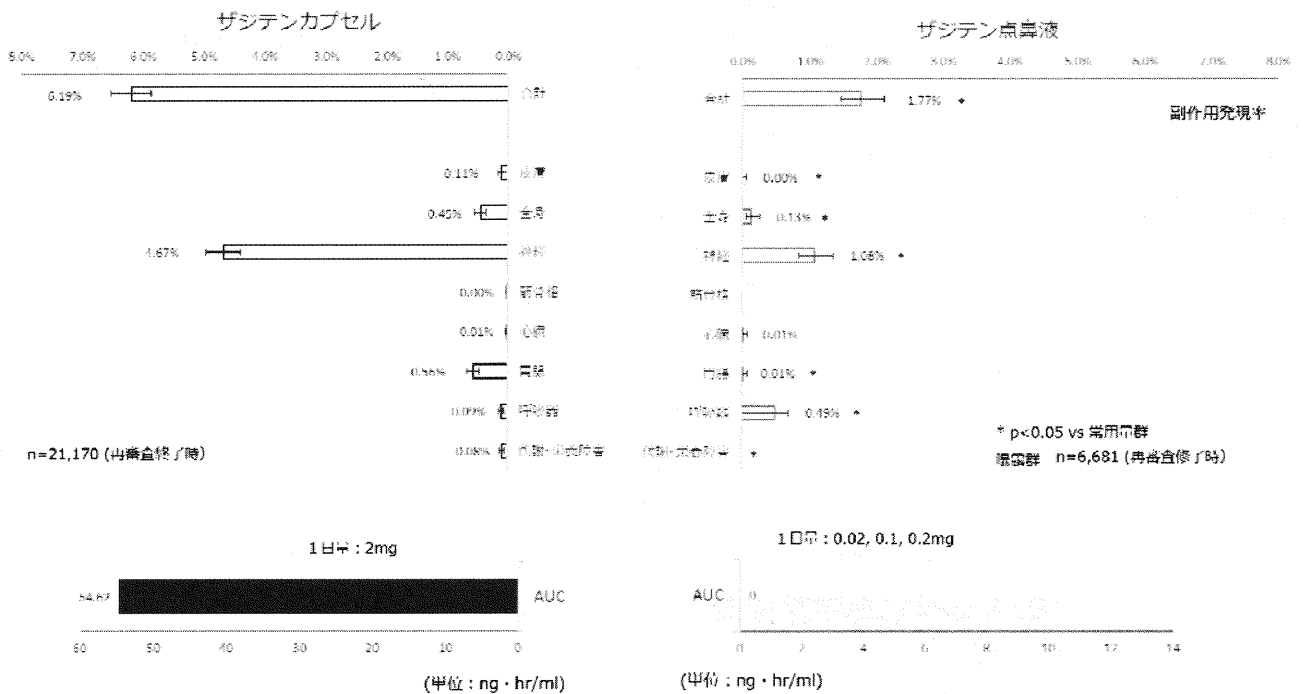


図 7 ケトチフェン製剤（経口剤）における常用量製剤（左）と低曝露製剤（右）の副作用発現率（上段）およびそのときの推定曝露量としての AUC（下段）

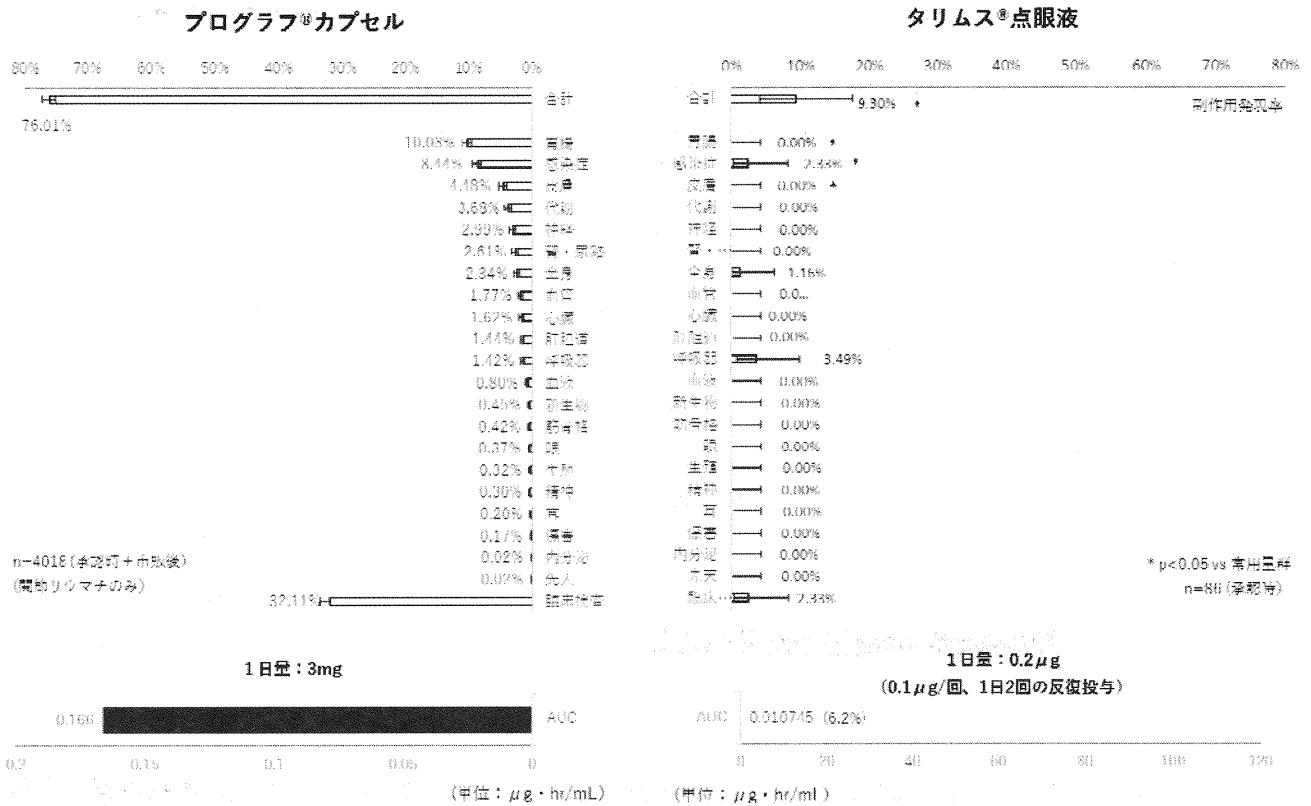


図 8 タクロリムス製剤(経口剤)における常用量製剤(左)と低曝露製剤(右)の副作用発現率(上段)およびそのときの推定曝露量としてのAUC(下段)

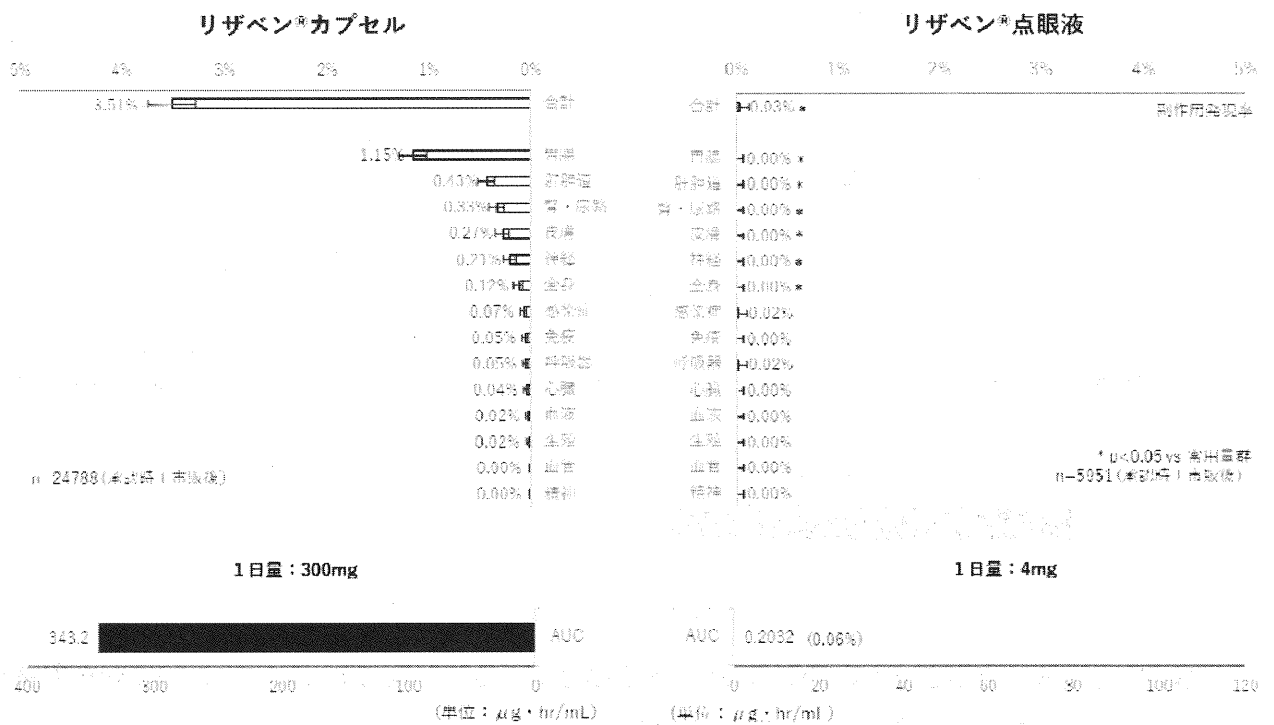


図 9 トラニラスト製剤における常用量製剤(左)と低曝露製剤(右)の副作用発現率(上段)およびそのときの推定曝露量としてのAUC(下段)

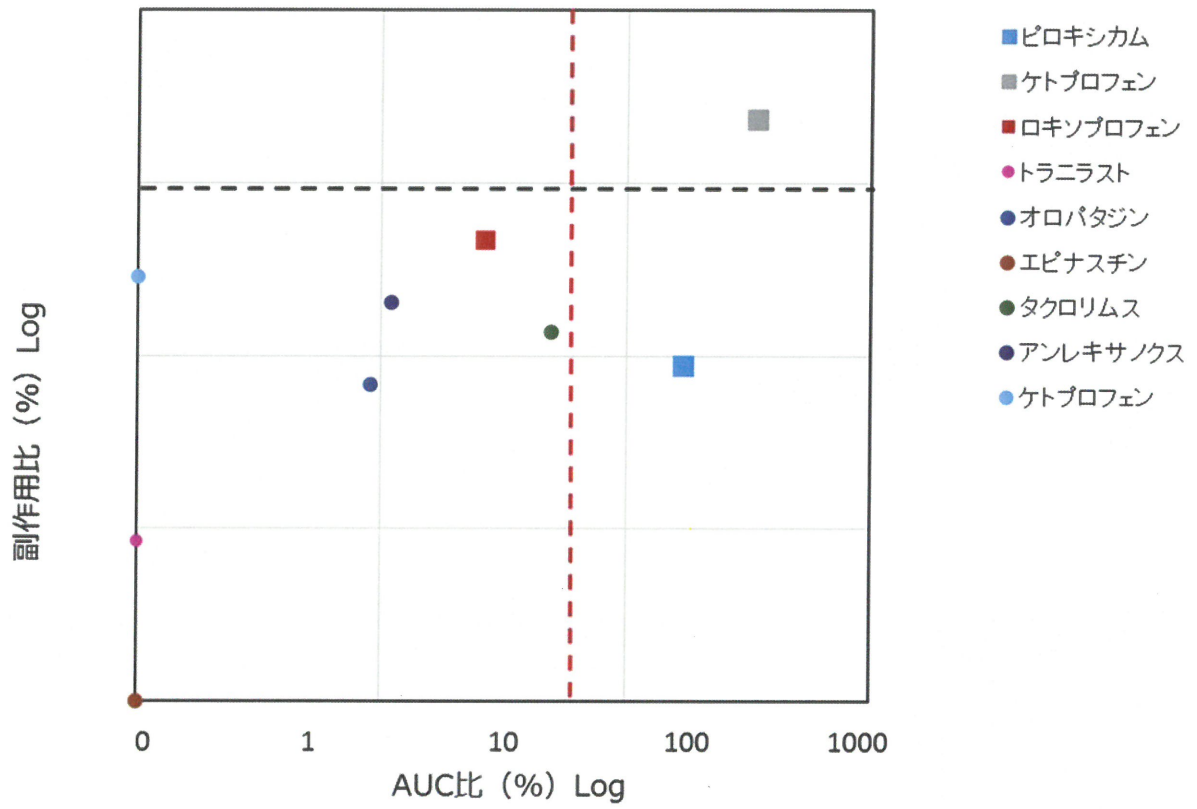
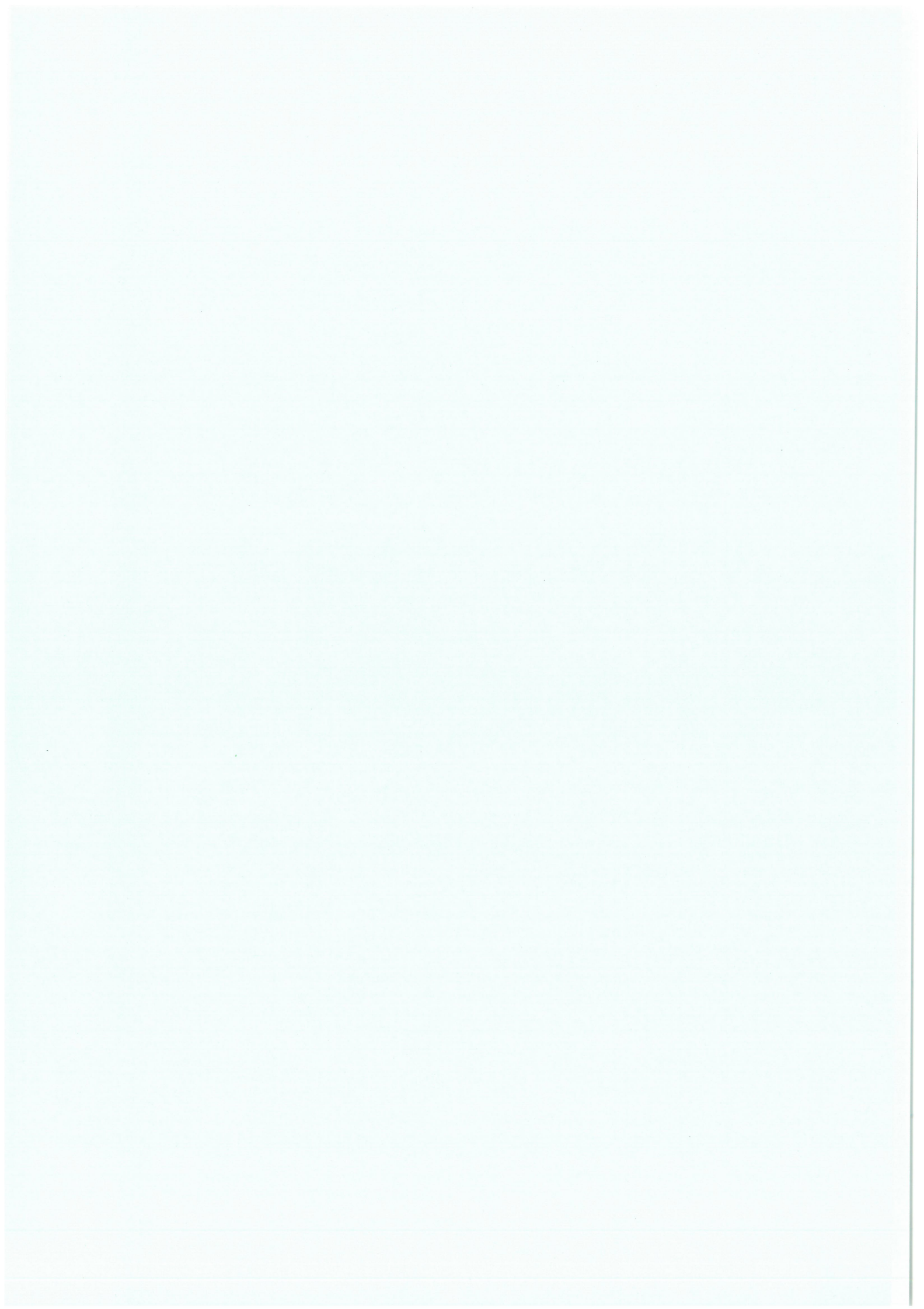


図 10 全身性副作用と曝露量との関係



分担研究課題 生薬・漢方製剤の安全使用に関する研究

研究分担者 袴塚高志 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長

研究分担者 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

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

研究要旨 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、従前の研究成果物「確認票」及び「鑑別シートを基礎として、消費者が一般用漢方製剤について学び、体質・症状に合った処方を選択する手助けとなる web コンテンツの作成を試みた。本年度は3回の打ち合わせにより web サイトの構成を確立し、原案を作成した。

A. 目的

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る。このような背景の下、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、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、「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う。本年度は、web サイトの構成を検討し、原案を作成した。

B. 方法

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した。本年度は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。

【第一回打ち合わせ】

日時：平成 27 年 10 月 7 日 13:00～15:00

場所：国立衛研生薬部

参加者：4 名

【第二回打ち合わせ】

日時：平成 27 年 11 月 9 日 13:00～15:00

場所：国立衛研生薬部

参加者：3 名

【第三回打ち合わせ】

日時：平成 28 年 1 月 25 日 13:00～15:00

場所：国立衛研生薬部

参加者：3 名

(倫理面への配慮)

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

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)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た。すなわち、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(図1)。各ページの具体例を図2~7に示す。

D. 結論

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ことによって、本研究成果が一般用医薬品の安全で有効な利用を促進し、セルフメディケーションによる国民の健康・福祉に貢献することを期待する。

E. 研究発表

1. 論文発表

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)

2. 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)

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

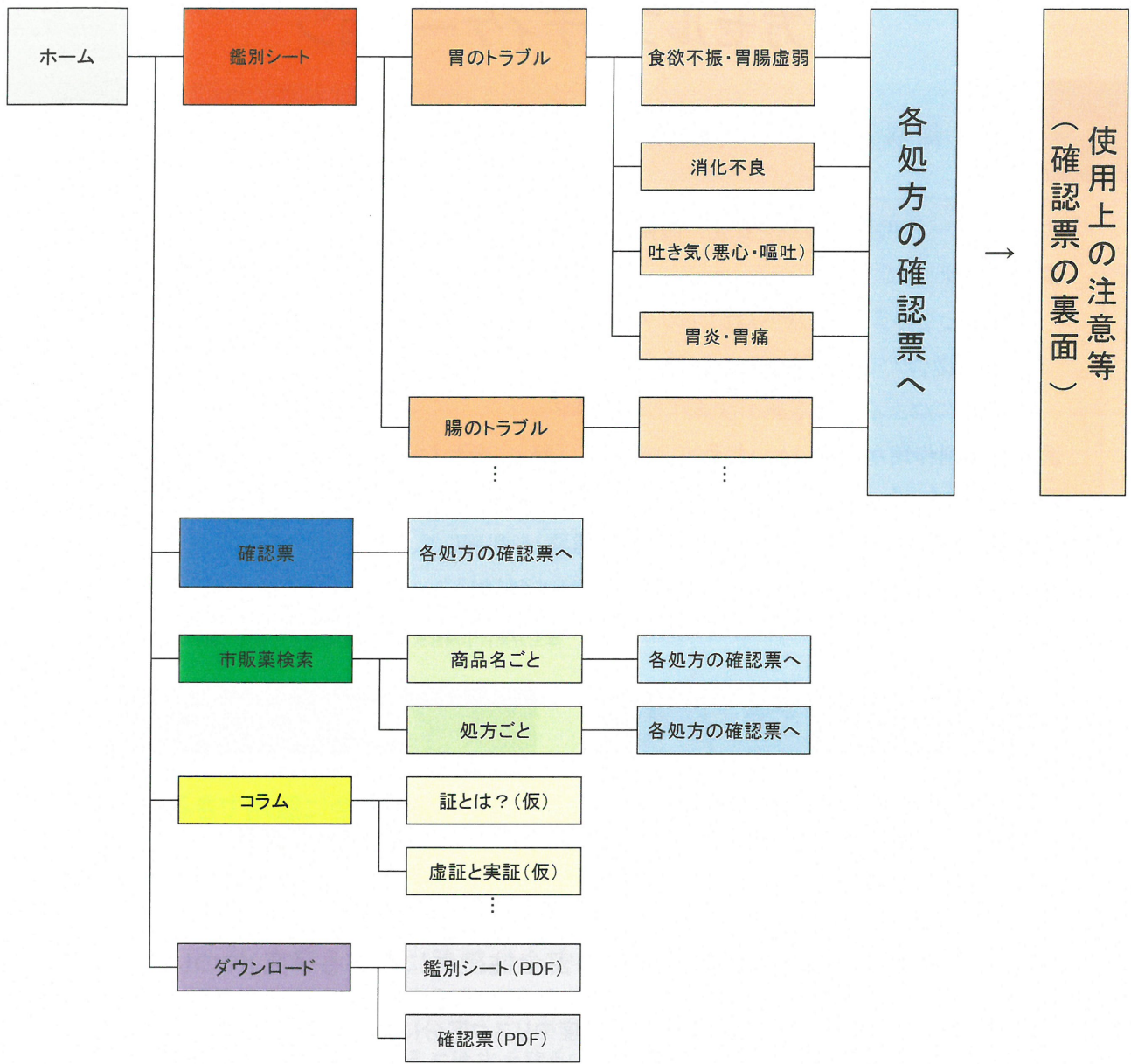


図1 「漢方セルフメディケーション」(仮称) サイトの構成案