

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

分担研究者 望月真弓 慶應義塾大学薬学部教授
分担研究者 橋口正行 慶應義塾大学薬学部准教授

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、過去の研究班において検討された。今回は、その研究方法を踏襲し、抗菌薬の軟膏、眼軟膏、点眼薬等の外用剤に範囲を拡大して検討を行なった。抗菌薬の検討品目においては、常用量（高曝露）製剤に比べて、低曝露の AUC 比はゼロに近いと考えられる品目においては、全身性副作用は無視できるものと考えられた。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、昨年度に引き続き、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、抗菌薬の軟膏、眼軟膏、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

今回は経口剤あるいは注射剤など全身作用を期待する製剤以外に局所作用を期待する製剤を有する抗菌薬 10 成分を対象とした。具体的にはリンコマイシン系としてクリンダマイシン、アミノグリコシド系としてゲンタマイシン硫酸塩、トブラマイシン、グリコペプチド系としてバンコマイシン、キノロン系としてオフロキサシン、塩酸トスフロキサ

シン水和物、ノルフロキサシン、レボフロキサシン水和物、それ以外の系統としてクロラムフェニコールを検討した。

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。主たる情報源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、用法用量に幅がある場合は、薬物動態データを有する製剤の容量規格の投与を前提とした用法用量を用いることとした。

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 20.0²⁾ 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

分析に必要な情報が得られ、比較検討の対象としたのは 6 成分、12 製剤であった (表 1、表 2)。バンコマイシンについては塩酸バンコマイシン散も存在し、必要な情報も入手可能であったが、経口投与でありながら腸管内殺菌など局所の作用を期待するもので

あるため、バンコマイシン眼軟膏の比較対照は塩酸バンコマイシン点滴静注用とした。レボフロキサシン水和物については、クラビット®点滴静注の必要情報も入手可能であったが、クラビット点眼との比較にあたって、より長く臨床使用されているクラビット®錠をクラビット®点眼液との比較対照とした。クリンダマイシンについては、低曝露製剤としてダラシン®Tゲル、ダラシン®Tローションが存在し、いずれも必要情報が入手できることが確認できたが、副作用調査例数が前者は308例であるのに対し、後者は114例であったため、前者を分析対象に用いることとした。なお、バクシダール®点眼液については、IFは現在提供されておらず、代替の情報源として添付文書による情報を用いた。

ゲンタシン軟膏・クリーム（ゲンタマイシン硫酸塩）、クロロマイセチンおよびクロマイ膾錠（いずれもクロラムフェニコール）については、副作用発現頻度が明確となるような使用成績調査などが実施されておらず、今回の副作用集計に使用可能な情報は得られなかった。そのため、ゲンタマイシン硫酸塩、クロラムフェニコールは対象から除外した。

また、トブラシン®注およびトブラシン®点眼液（トブラマイシン）はいずれも薬物動態データが存在しなかったため、トブラマイシンも対象から除外した。

なお、外用剤の適用部位における副作用は昨年と同様に、集計から除外した。

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 1～6 に示した。対象

とした 12 製剤のうち、ダラシン®Tゲルおよびバンコマイシン眼軟膏の 2 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く、特にバンコマイシン眼軟膏は耐性菌感染症向けのものであり、調査対象数は 25 例であった。また、今回検討した 6 成分の低曝露製剤は皮膚への適応（ダラシン®Tゲル）もしくは眼部への適応（バンコマイシン眼軟膏、タリビット点眼液、オゼックス点眼液、クラビット点眼液、バクシダール点眼液）であったが、いずれも血中薬物濃度は測定限界以下であったため、曝露量を厳密に特定することはできず、AUC の算出は不可能であった。そのため、高曝露製剤のとの AUC 比の算出はできなかったが、高曝露製剤ならびに低曝露製剤の副作用発現頻度の比較について考察した。

クリンダマイシンの低曝露製剤（ダラシン®Tゲル）³⁾ と高曝露製剤（ダラシン S®注射液、900mg/日）⁴⁾ の全身性副作用の発現率はそれぞれ 5.52% (CI:3.25-8.69%)、3.15% (CI:2.89-3.42%) と前者が有意に高かった（図 1）。前者については、適応部位の副作用を除外した 17 件のうち、16 件が臨床検査に関するものであり、全副作用発生率は、主に臨床検査値異常によるものであった。これは、承認時データのみで構成されており集計であることが影響していると考えられる。この臨床検査値異常は因果関係が否定できないものであるが、これを除外した場合、低曝露製剤と高曝露製剤での副作用発現率の比（副作用比）は 9%となった。

バンコマイシンの低曝露製剤（バンコマイ

シン眼軟膏)⁵⁾ および高曝露製剤(塩酸バンコマイシン点滴静注用)⁶⁾ の全身性副作用の発現率はそれぞれ4.00%(CI:0.10-20.35%)、19.93%(CI:18.54-21.38%)と前者が有意に低かった(図2)。しかしながら、前者は承認時の25例みのデータによる集計であり、1例の皮膚症状のみであったことに注意する必要がある。

オフロキサシンの低曝露製剤(タリビッド点眼液)⁷⁾ および高曝露製剤(タリビッド錠)⁸⁾ の全身性副作用の発現率は0.04%(CI:0.00-0.24%)、3.91%(CI:3.67-4.16%)であり、前者が有意に低かった(図3)。

トスフロキサシンの低曝露製剤(オゼックス点眼液)⁹⁾ および高曝露製剤(オゼックス錠)¹⁰⁾ の全身性副作用の発現率は0.05%(CI:0.00-0.27%)、1.35%(CI:1.22-1.49%)であり、前者が有意に低かった(図4)。

ノルフロキサシンの低曝露製剤(バクシダール点眼液)¹¹⁾ および高曝露製剤(バクシダール錠)¹²⁾ の全身性副作用の発現率は0.00%(CI:0.00-0.03%)、2.23%(CI:2.01-2.46%)であり、前者が有意に低かった(図5)。

レボフロキサシンの低曝露製剤(クラビット点眼液)¹³⁾ および高曝露製剤(クラビット錠)¹⁴⁾ の全身性副作用の発現率は0.10%(CI:0.04-0.20%)、4.49%(CI:4.26-4.72%)であり、前者が有意に低かった(図6)。

今回検討対象とした抗菌薬の眼軟膏、点眼薬では、適用部位の副作用が多かった(データ未掲載)。また全身性の副作用は高曝露製剤に比べて発現率が非常に少なく、この理由は、これらの製剤の外用剤での投与量が極めて少ないことに関係しているものと考えられた。

なお、今回の検討した低曝露製剤と高曝露製剤の副作用の集計において、承認時のみのデータと市販後のデータも含まれたものとの比較があり、後者の正確性においては留意する必要がある。

3. 全身性副作用と曝露量との関係

今回解析対象とした6成分12製剤による6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7に示す。副作用比は0%から155%に分布していた(クリンダマイシン①)。155%を示した成分(クリンダマイシン)は、低用量製剤での副作用発生率がほとんど臨床検査値異常であり、これを除外した場合の副作用比は9%となった(クリンダマイシン②)。今回検討対象として全製品の血中濃度は検出感度以下であったが、副作用比はバンコマイシン(20%)を除き、5%以下であった。しかし、バンコマイシンの副作用比が他に比べて高かった理由として、バンコマイシン眼軟膏の副作用発現率が非常に少ない症例数(25例)での検討であったことが考えられる。

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いたが、AUC比はゼロに近いと考えられる今回の検討品目においては、副作用比は低く、全身性副作用は無視できるものと考えられた。

今後、他の薬効群による特性なども考慮して、さらなる検討を進める必要があると考えられた。

D. 結論

本研究での抗菌薬の検討品目においては、常用量(高曝露)製剤に比べて、低曝露のAUC比はゼロに近いと考えられる品目においては、副作用比は低く、全身性副作用は無視できるものと考えられた。

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) 三井梨恵子, 秋好健志, 今岡鮎子, 望月眞弓, 大谷壽一. 常用量以下の曝露量における全身性副作用の用量依存性の推定. 医薬品情報学. 2015;17(2):77-86.

2) <https://www.jmo.gr.jp/jmo/servlet/mdrLoginTop>

3) ダラシン®Tゲル/ローション1% インタビューフォーム(佐藤製薬株式会社) 2012年12月改訂(第1版)

4) ダラシン®S注射液300mg・600mg インタビューフォーム(ファイザー株式会社) 2016年5月改訂(第8版)

5) バンコマイシン眼軟膏1% インタビューフォーム(東亜薬品株式会社) 2011年12月改訂(第4版)

6) 塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g インタビューフォーム(塩野義製薬株式会社) 2015年7月改訂(第13版)

7) タリビッド®点眼液/眼軟膏0.3% インタビューフォーム(参天製薬株式会社) 2016年3月改訂(第9版)

8) タリビッド®錠100mg インタビューフォーム(第一三共株式会社) 2016年12月改訂(第15版)

9) オゼックス®点眼液0.3% インタビューフォーム(富山化学株式会社) 2016年6月改訂(第8版)

10) オゼックス®錠75・150・細粒小児用15% インタビューフォーム(富山化学株式会社) 2017年3月改訂(第15版)

11) バクシダール®点眼液0.3% 添付文書(杏林製薬株式会社) 2016年2月改訂(第10版)

12) バクシダール®錠100mg・200mg インタビューフォーム(杏林製薬株式会社) 2016年4月改訂(第14版)

13) クラビット®点眼液0.5% インタビューフォーム(参天製薬株式会社) 2017年2月改訂(第11版)

14) クラビット®錠250mg・500mg・細粒10% インタビューフォーム(第一三共株式会社) 2015年8月改訂(第12版)

表1 解析対象とした抗菌薬成分および製剤名

分類	成分名	高曝露製剤	低曝露製剤
リンコマイシン系	クリンダマイシン	ダラシン S 注射液	ダラシン T ゲル
グリコペプチド系	バンコマイシン	塩酸バンコマイシン点滴 静注用	バンコマイシン眼軟膏
キノロン系	オフロキサシン	タリビッド錠	タリビッド点眼液
	トスフロキサシン塩酸水 和物	オゼックス錠	オゼックス点眼液
	ノルフロキサシン	バクシダール錠	バクシダール点眼液
	レボフロキサシン水和物	クラビット錠	クラビット点眼液

表2 抗菌薬の外用薬の1日投与量

	用法用量	含有量	1回投与量 (基材を含む適用量)	1日投与量(mg) (有効成分量)	1回投与量算出根拠
ダラシゲル	1日2回	1%	1g	20	引用文献1)での「プロトピック軟膏」(乾癬などに適応)に準じる
バンコマイシン 眼軟膏	1日4回	1%	50 μ l (片眼)	0.004	点眼液(50 μ l)に準じる (結膜容積を考慮した 設定であるため適応可 能と判断)
タリビッド点眼液	1日3回	0.3%	50 μ l (片眼)	0.0009	引用文献1)での「点眼 液」(片眼50 μ l)に準じ る
オゼックス点眼液	1日3回	0.3%	50 μ l (片眼)	0.0009	引用文献1)での「点眼 液」(片眼50 μ l)に準じ る
バクシダール点眼 液	1日4回	0.3%	50 μ l (片眼)	0.0012	引用文献1)での「点眼 液」(片眼50 μ l)に準じ る
クラビット点眼液	1日3回	0.5%	50 μ l (片眼)	0.0015	引用文献1)での「点眼 液」(片眼50 μ l)に準じ る

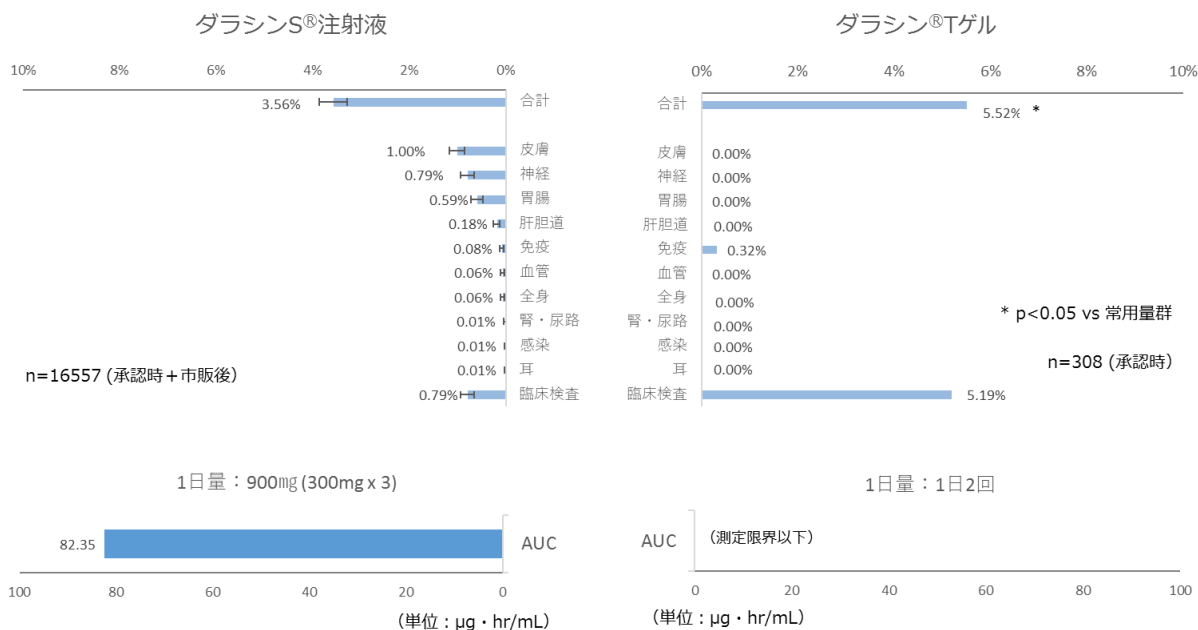


図 1 クリンダマイシン製剤における常用量製剤（左）と低曝露製剤（右）の副作用発現率（上段）およびそのときの推定曝露量としての AUC（下段）

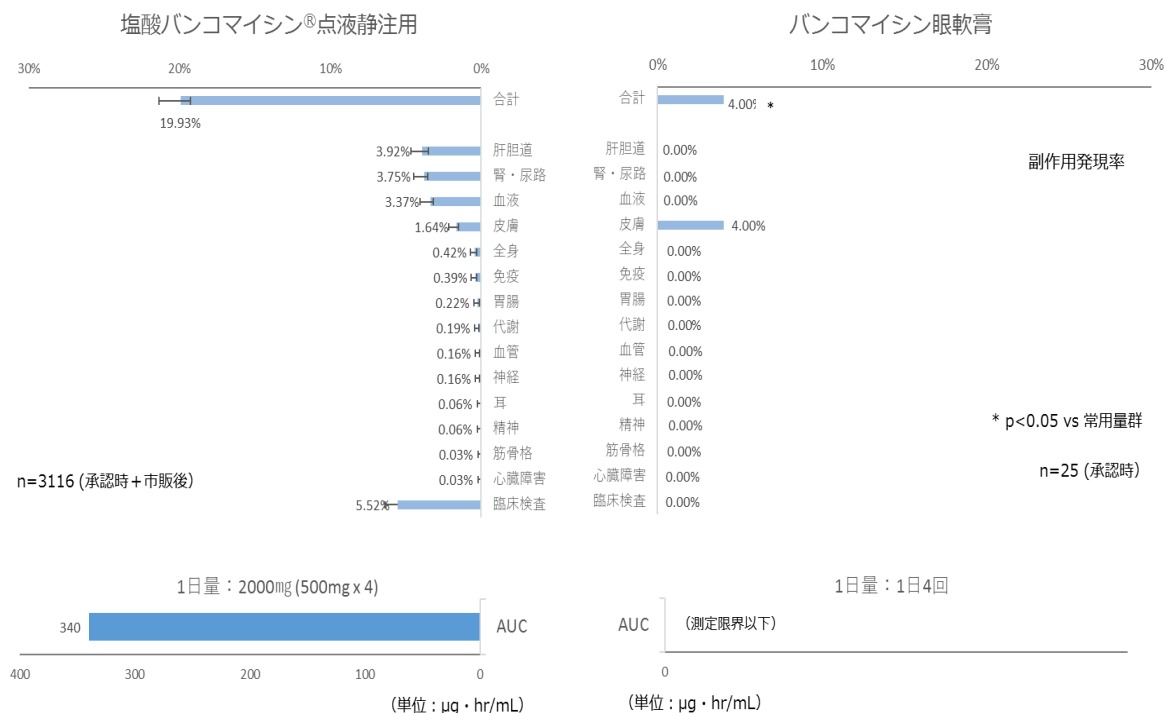


図 2 バンコマイシン製剤における常用量製剤（左）と低曝露製剤（右）の副作用発現率（上段）およびそのときの推定曝露量としての AUC（下段）

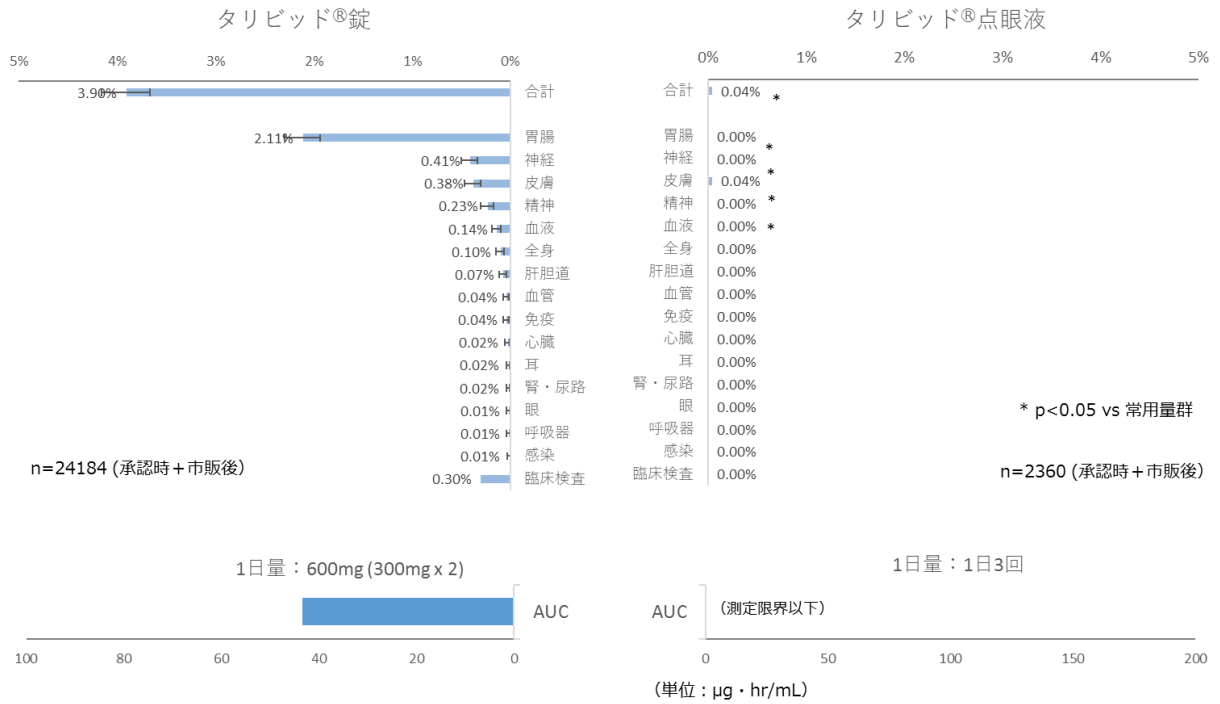


図 3 オフロキサシン製剤における常用量製剤（左）と低曝露製剤（右）の副作用発現率（上段）およびそのときの推定曝露量としての AUC（下段）

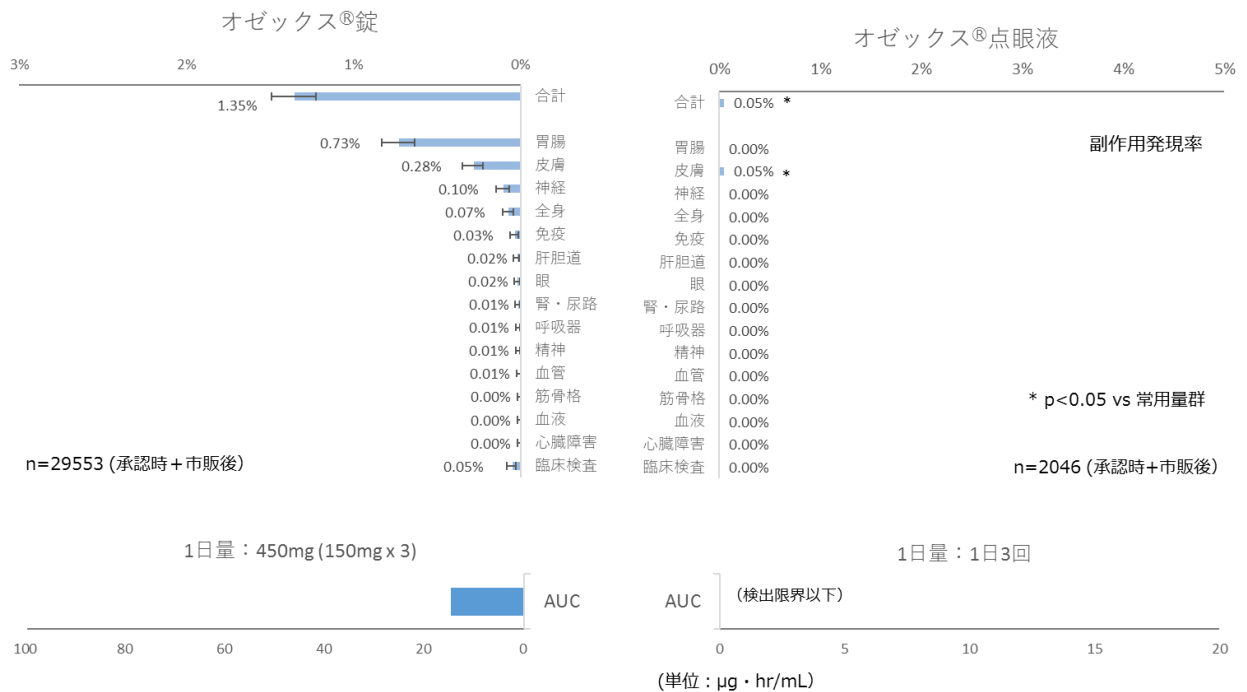


図 4 トスフロキサシン製剤における常用量製剤（左）と低曝露製剤（右）の副作用発現率（上段）およびそのときの推定曝露量としての AUC（下段）

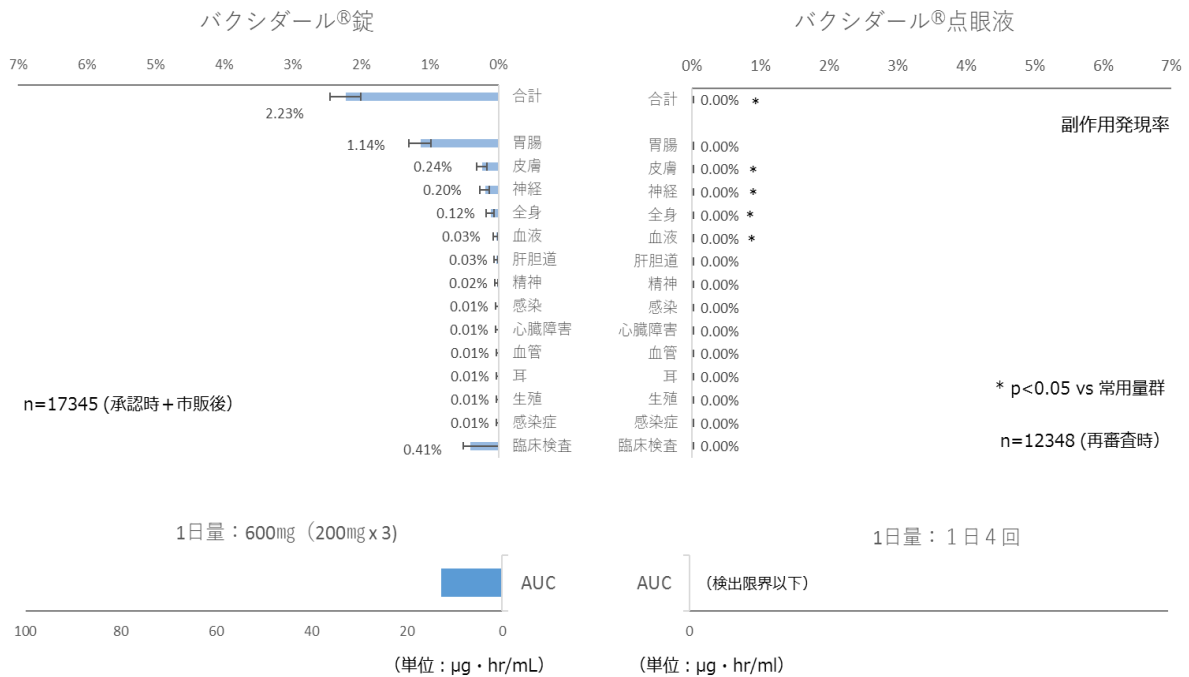


図5 ノルフロキサシン製剤における常用量製剤（左）と低曝露製剤（右）の副作用発現率（上段）およびそのときの推定曝露量としてのAUC（下段）

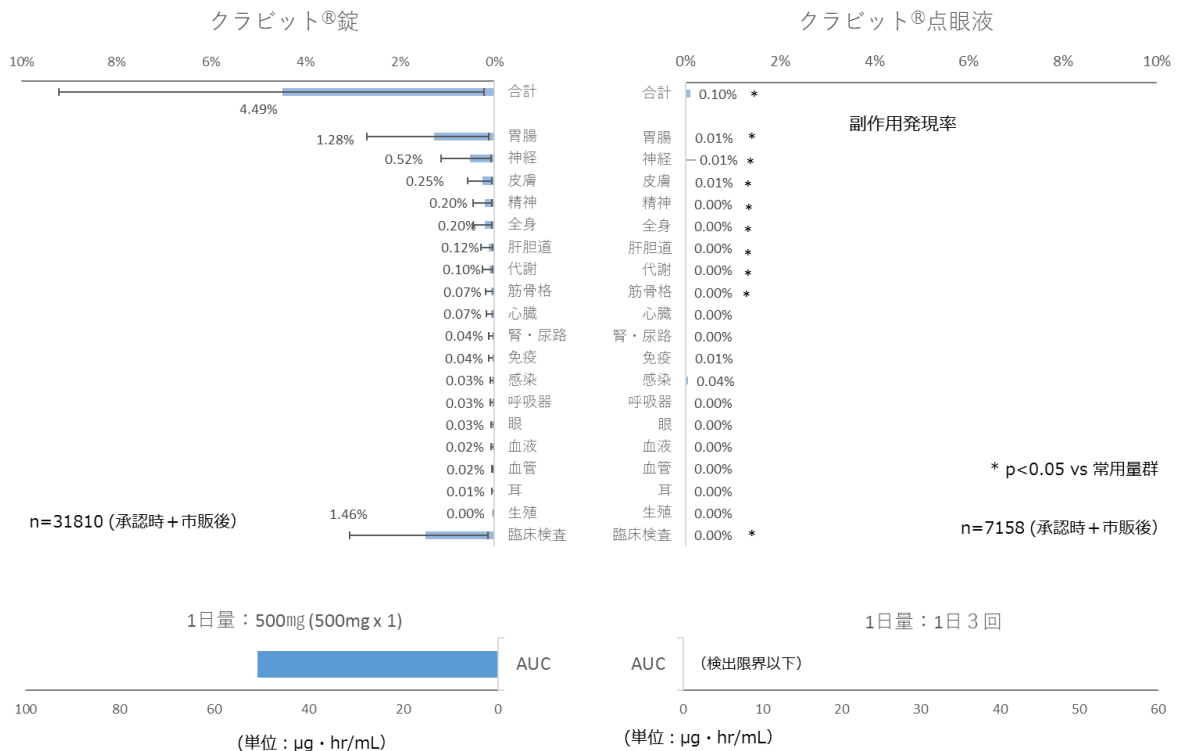


図6 レボフロキサシン製剤における常用量製剤（左）と低曝露製剤（右）の副作用発現率（上段）およびそのときの推定曝露量としてのAUC（下段）

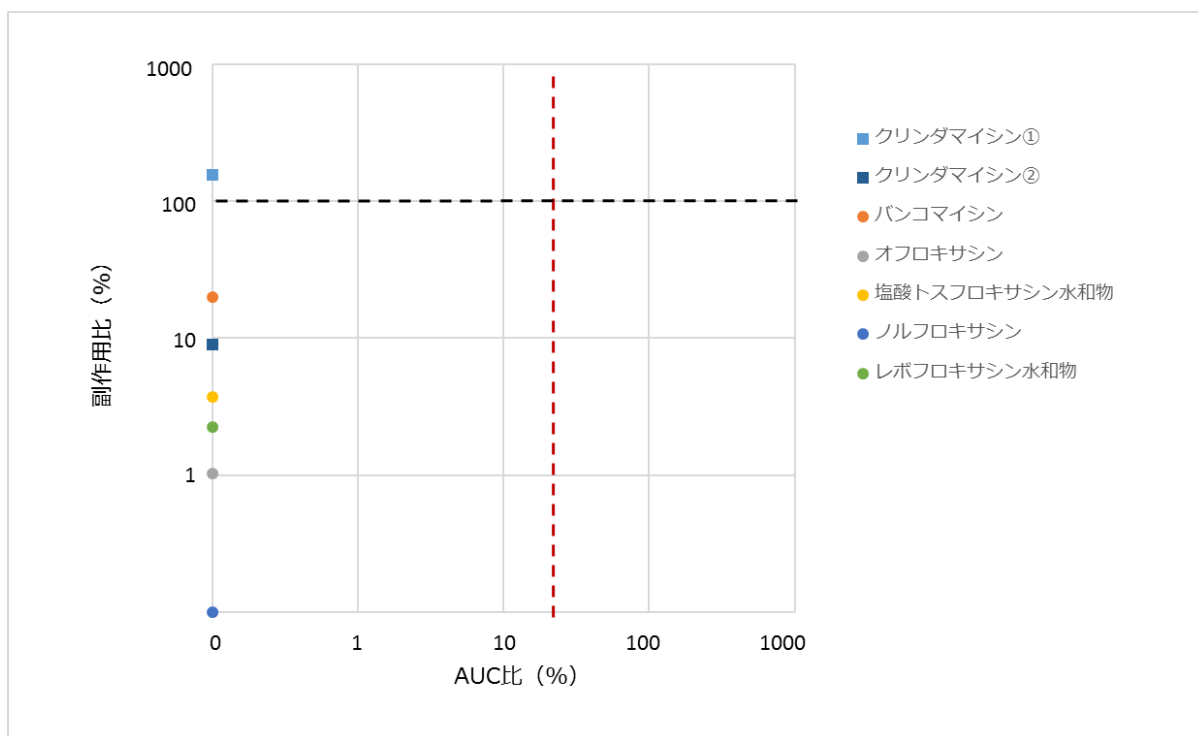


図7 全身性副作用と曝露量との関係

クリンダマイシン①：臨床検査値異常を含む

クリンダマイシン②：臨床検査値異常を除外