

分担研究者 望 月 眞 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

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、βブロッカー、腸疾患治療薬、活性型ビタミン D3 製剤、麻薬用鎮痛剤、局所麻酔薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬等の外用剤に範囲を拡大して検討を行なった。

今回検討した品目においては、常用量（高曝露）製剤に比べて、低曝露の AUC 比がゼロに近い品目においても、副作用比は低くはならず、全身性副作用は無視できないものが存在することが明らかとなった。

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、薬効群を含めて、個別に検討を行い、確認する必要がある。

## 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）、免疫抑制薬等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。<sup>1)</sup>

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、βブロッカー、腸疾患治療薬、活性型ビタミン D3 製剤、麻薬用鎮痛剤、局所麻酔薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬を対象と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、カルテオロール塩酸塩（βブロッカ

一)、メサラジン (腸疾患治療薬)、マキサカルシトール (活性型ビタミンD3 製剤)、フェンタニルクエン酸 (塩麻薬用鎮痛剤)、リドカイン塩酸塩 (局所麻酔薬)、アシクロビル (抗ウイルス薬)、テルビナフィン及びミコナゾール (抗真菌薬) の 8 成分を検討した。

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、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 20.0<sup>2)</sup> 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 (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、 $\chi^2$  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

検討対象 8 成分の中で、解析に必要な情報が得られ、比較検討対象となったものは合計 4 成分、8 製剤であった (表 1)。

カルテオロール塩酸塩の高曝露製剤としては、錠剤、細粒剤、徐放性カプセル剤が存

在したが、錠剤及び細粒剤の方が徐放性カプセル剤よりも多くの安全性調査例数を有していたため、ミケラン<sup>®</sup>錠及び細粒剤のデータを高曝露製剤として用いた。低曝露製剤としては、ミケラン<sup>®</sup>点眼液を対象とした。

メサラジンの高曝露製剤としては、錠剤と細粒剤が存在したが、使用経験の長いペンタサ<sup>®</sup>錠を解析に用いた。また低曝露製剤としては、坐剤及び注腸製剤が存在したが、後者の AUC データは外国人によるものであったためペンタサ<sup>®</sup>坐剤を対象とした。

アシクロビルの常用量として、錠剤及び点滴静注液が AUC データを有しており、錠剤の方が点滴静注液よりも多くの安全性調査例数を有したものであったため、ゾビラックス<sup>®</sup>錠を対象とした。低曝露製剤としては、軟膏及び眼軟膏が存在したが、前者がより多くの安全性調査例数を有したものであったため、ゾビラックス<sup>®</sup>軟膏のデータを用いた。なお、ゾビラックス<sup>®</sup>錠については、1) 単純疱疹及び骨髄移植時における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制、2) 帯状疱疹という2つの効能を有し、1日用量はそれぞれ1000mg、4000mgと異なっている。これらの効能別に安全性調査データが集計されており、それぞれの推定 AUC も算出可能であることから、高曝露製剤として2つの値(ゾビラックス<sup>®</sup>錠-単純疱疹、ゾビラックス<sup>®</sup>錠-帯状疱疹)を解析に用いることとした。

テルビナフィン塩酸塩の高曝露製剤としてはラミシール<sup>®</sup>錠を用いた。低曝露製剤として存在するクリーム、外用液、外用スプレーのうち必要なデータが入手可能なラミシール<sup>®</sup>クリームを解析に用いた。

マキサカルシトール、フェンタニルクエン

酸、リドカイン塩酸塩、及びミコナゾールについては、常用量製剤もしくは低曝露製剤の AUC データが外国人のものであるか、または医薬品インタビューフォーム(IF)に全く記載がなく、曝露量の違いによる比較を行うことができないため対象から除外した。

なお、外用剤の適用部位における副作用は昨年、一昨年と同様に、集計から除外した。

## 2. 各製剤の副作用発現頻度と 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1～4に示した。

カルテオロール塩酸塩の低曝露製剤(ミケラン<sup>®</sup>点眼液)<sup>5)</sup>および高曝露製剤(ミケラン<sup>®</sup>錠)<sup>6)</sup>の全身性副作用の発現率は1.63%(CI:1.23-2.11%)、2.61%(CI:2.35-2.89%)であり、前者が有意に低かった(図1)。

メサラジンの低曝露製剤(ペンタサ<sup>®</sup>坐剤)<sup>7)</sup>および高曝露製剤(ペンタサ<sup>®</sup>錠)<sup>8)</sup>の全身性副作用の発現率は0%、21.26%(CI:19.68-22.90%)であり、前者が有意に低かった(図2)。

アシクロビルの低曝露製剤(ゾビラックス<sup>®</sup>軟膏)<sup>9)</sup>、高曝露製剤(ゾビラックス<sup>®</sup>錠-単純疱疹、ゾビラックス<sup>®</sup>錠-帯状疱疹)<sup>10)</sup>の全身性副作用の発現率は0.68%(CI:0.45-0.98%)、1.44%(CI:1.21-1.70%)ならびに7.31%(CI:6.51-8.19%)であった。副作用発現率においては、低曝露製剤はいずれの高曝露製剤よりも、有意に低かった(図3-1, 図3-2)。

テルビナフィンの低曝露製剤(ラミシール<sup>®</sup>クリーム)<sup>11)</sup>および高曝露製剤(ラミシール<sup>®</sup>錠)<sup>12)</sup>の全身性副作用の発現率は2.13%

(CI:1.82-2.48%)、17.23% (CI:16.39-18.09%)であり、前者が有意に低かった(図4)。

なお、今回検討した低曝露製剤と高曝露製剤の副作用集計の比較において、ペンタサ<sup>®</sup>錠は承認時に加えて市販後のデータも含むものであったが、ペンタサ<sup>®</sup>坐剤は承認時のみのデータであったため、解釈の際には注意する必要がある。その他の製剤は全て承認時および市販後のデータであった。

### 3. 全身性副作用と曝露量との関係

今回解析対象とした4成分8製剤による5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5に示す。AUC比は0%から45%、副作用比は0%から62%に分布していた。

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いた。低曝露製剤におけるAUCが検出限界以下のため、AUC比がゼロであったアシクロビルの副作用比は47%(単純疱疹)であり、またAUC比が2%であったカルテオロール塩酸塩の副作用比は62%であり、無視できるレベルでないことが考えられた。

本研究期間において検討した19成分の全身性副作用と曝露量との関係のまとめを表2と図6に示す。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傾向はあるが完全には消失しなかった。また、AUC比がゼロの製品であっても、副作

用比には大きな幅があり、特にクリンダマイシン(抗菌薬)、アシクロビル(抗ウイルス薬)、バンコマイシン(抗菌薬)、テルビナフィン(抗真菌薬)の副作用比は比較的高かった。

### D. 結論

本研究において、今回検討した品目においては、常用量(高曝露)製剤に比べて、低曝露のAUC比がゼロに近い品目においても、副作用比は低くはならず、全身性副作用は無視できないものが存在することが明らかとなった。

本研究果より、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、薬効群を含めて、個別に検討を行い、確認していく必要があると考えられた。

### 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

### 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) ミケラン<sup>®</sup>点眼液1% 2% インタビュー

フォーム（大塚製薬株式会社）2017年4月  
改訂（第11版）

4) ミケラン<sup>®</sup>錠 5mg 細粒 1% LA カプセル  
15 mg インタビューフォーム（大塚製薬株  
式会社）2015年1月改訂（第9版）

5) ペンタサ<sup>®</sup>坐剤 1g インタビューフォー  
ム（杏林製薬株式会社）2017年8月改訂  
（第6版）

6) ペンタサ<sup>®</sup>錠 250mg 500mg 顆粒 94% イ  
ンタビューフォーム（杏林製薬株式会社）  
2017年8月改訂（第20版）

7) ゴビラックス<sup>®</sup>軟膏 5% クリーム 5%  
インタビューフォーム（グラクソ・スミス  
クライン株式会社）2017年4月改訂（第8  
版）

8) ゴビラックス<sup>®</sup>錠 200 400 顆粒 40%  
インタビューフォーム（グラクソ・スミス  
クライン株式会社）2017年2月改訂（第2  
版）

9) ラミシール<sup>®</sup>クリーム 1% 外用液 1%  
外用スプレー 1% インタビューフォーム  
（サンファーマ株式会社）2016年10月改  
訂（第10版）

10) ラミシール<sup>®</sup>錠 125mg インタビューフ  
ォーム（サンファーマ株式会社）2017年6  
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	一般名	高曝露製剤	低曝露製剤
$\beta$ ブロッカー	カルテオロール塩酸塩	ミケラン錠	ミケラン点眼液
腸疾患治療薬	メサラジン	ペンタサ錠	ペンタサ坐剤
抗ウイルス薬	アシクロビル	ゾビラックス錠	ゾビラックス軟膏
抗真菌薬	テルビナフィン	ラミシール錠	ラミシールクリーム

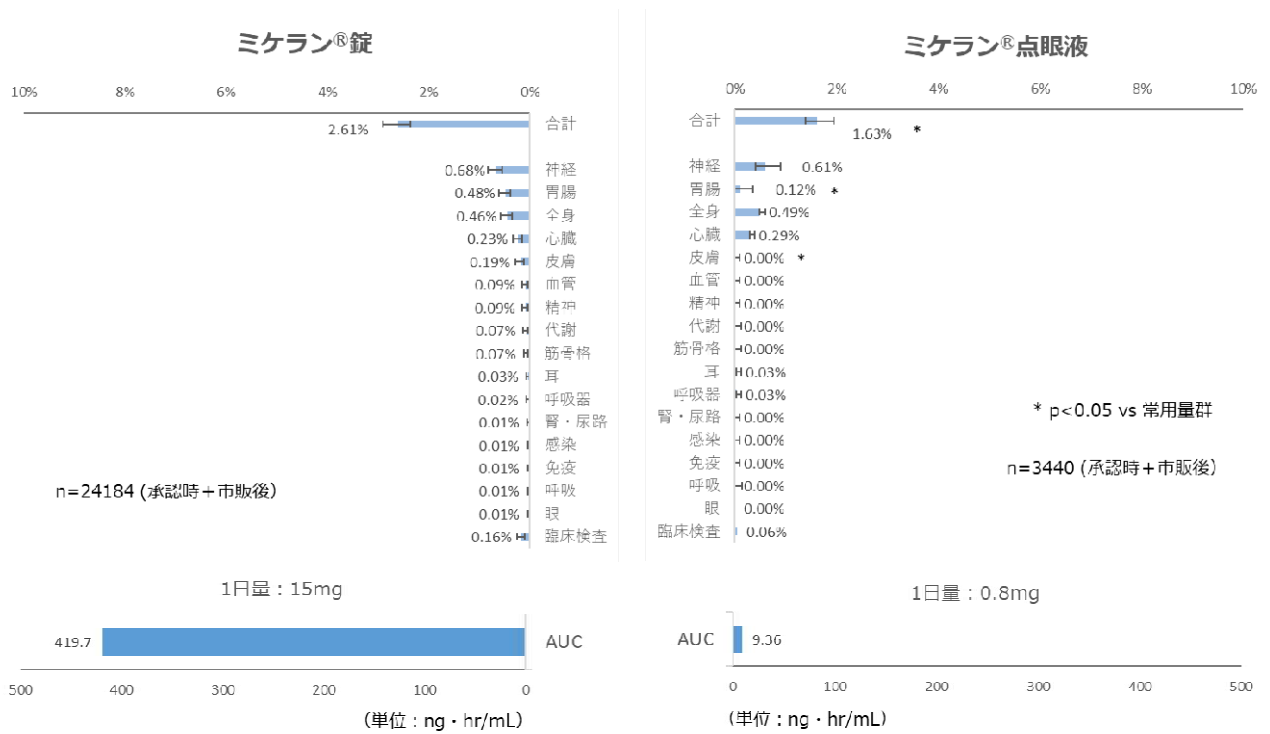


図 1 カルテオロール塩酸塩製剤における高曝露製剤（左）と低曝露製剤（右）の副作用発現率（上段）およびそのときの推定曝露量としての AUC（下段）

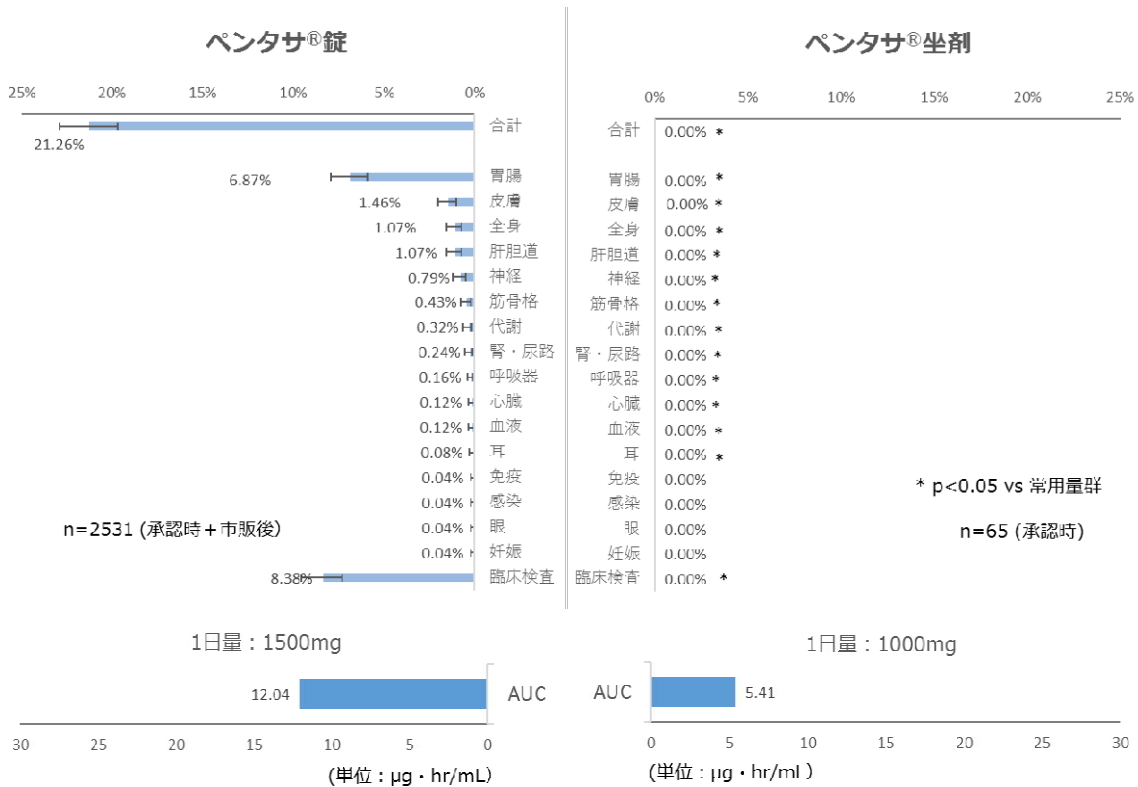


図 2 メサラジン製剤における高曝露製剤（左）と低曝露製剤（右）の副作用発現率（上段）およびそのときの推定曝露量としての AUC（下段）

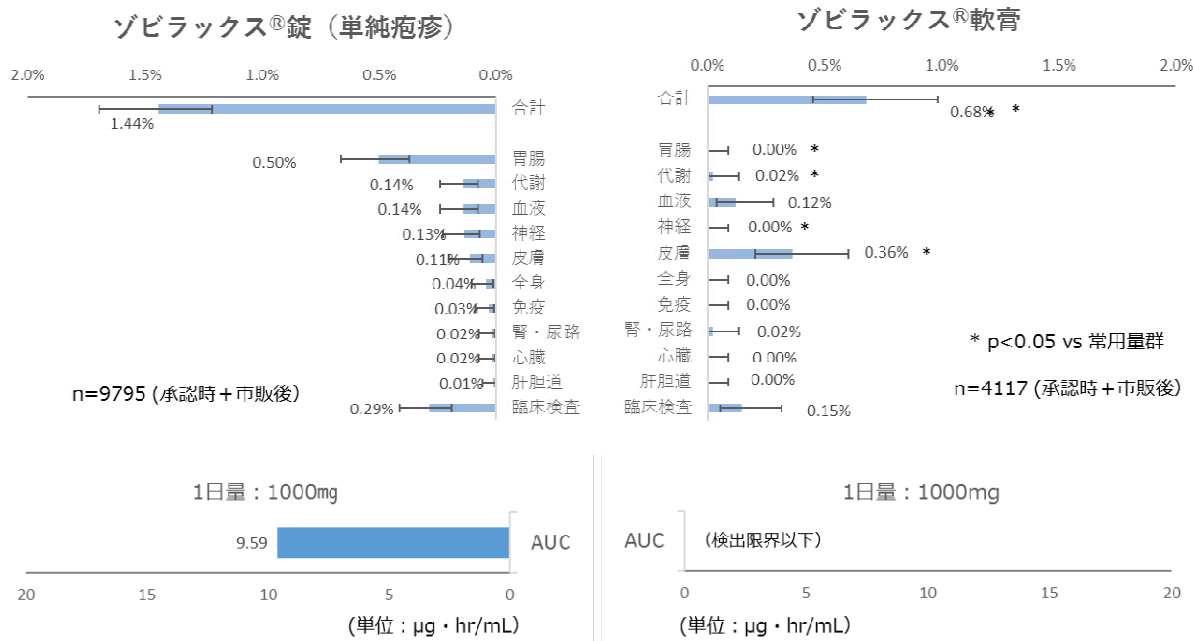


図 3-1 アシクロビル製剤における高曝露製剤（単純疱疹）（左）と低曝露製剤（右）の副作用発現率（上段）およびそのときの推定曝露量としての AUC（下段）

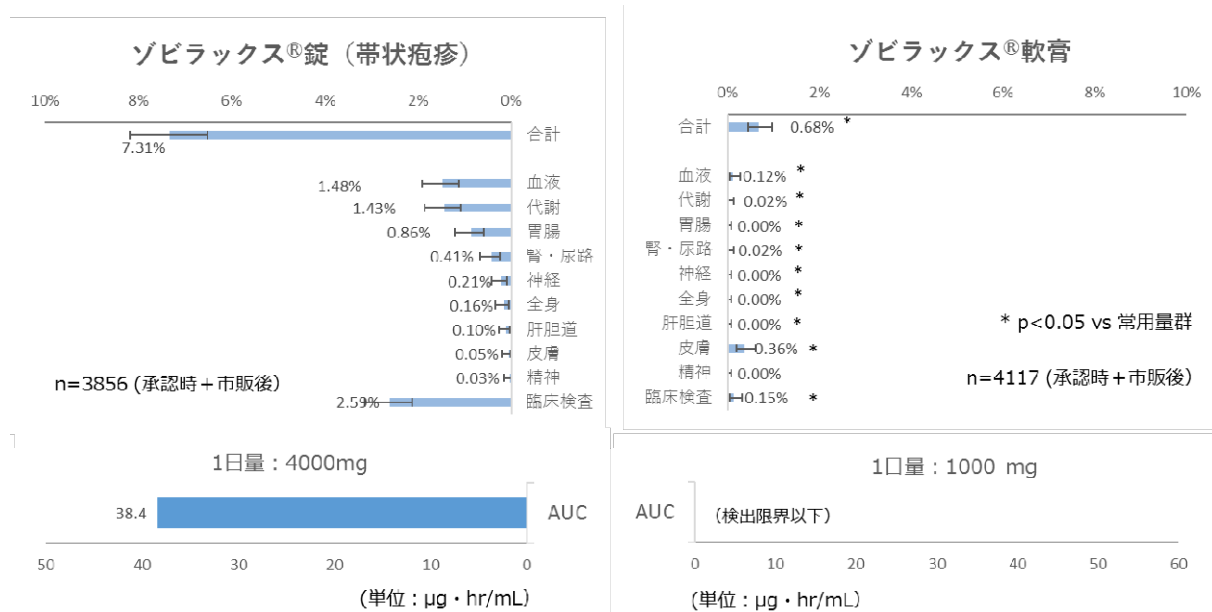


図 3-2 アシクロビル製剤における高曝露製剤（帯状疱疹）（左）と低曝露製剤（右）の副作用発現率（上段）およびそのときの推定曝露量としての AUC（下段）



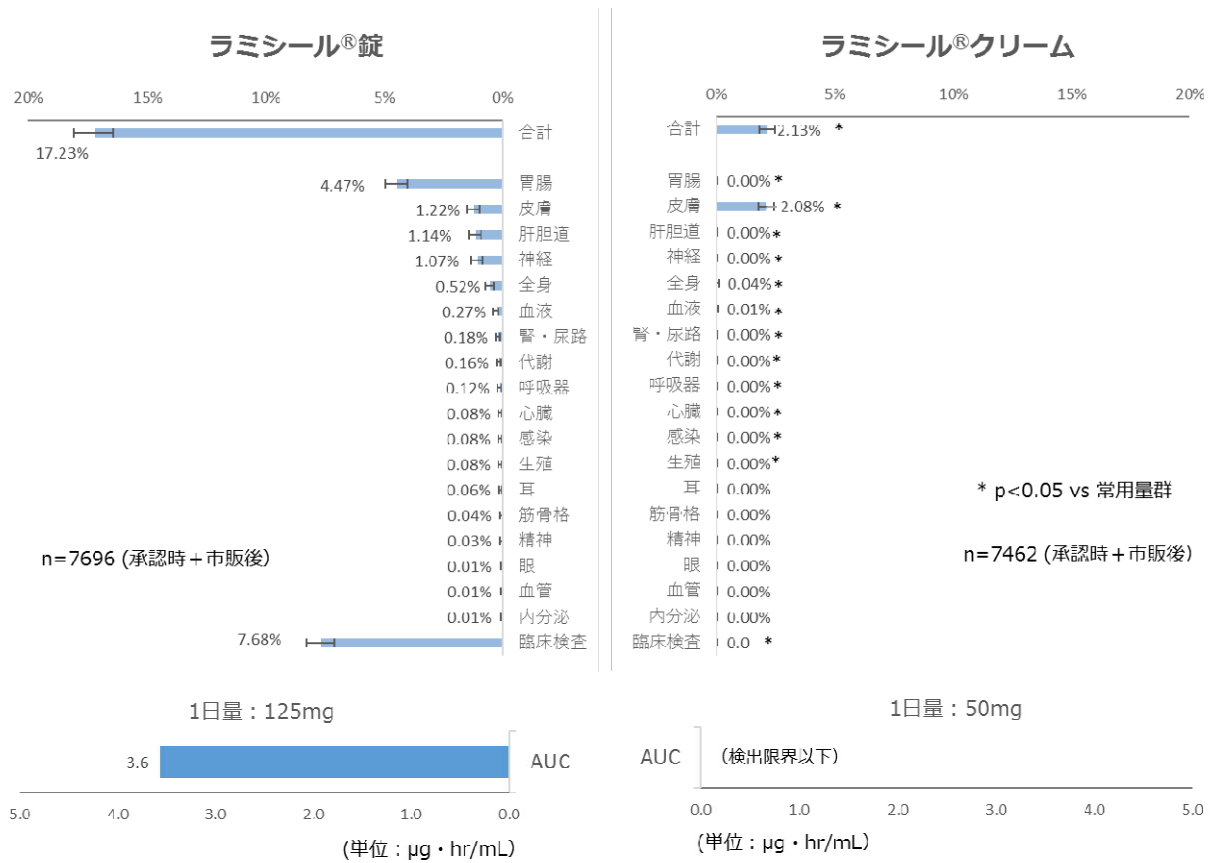


図 4 テルビナフィン製剤における常用量製剤 (左) と低曝露製剤 (右) の副作用発現率 (上段) およびそのときの推定曝露量としての AUC (下段)

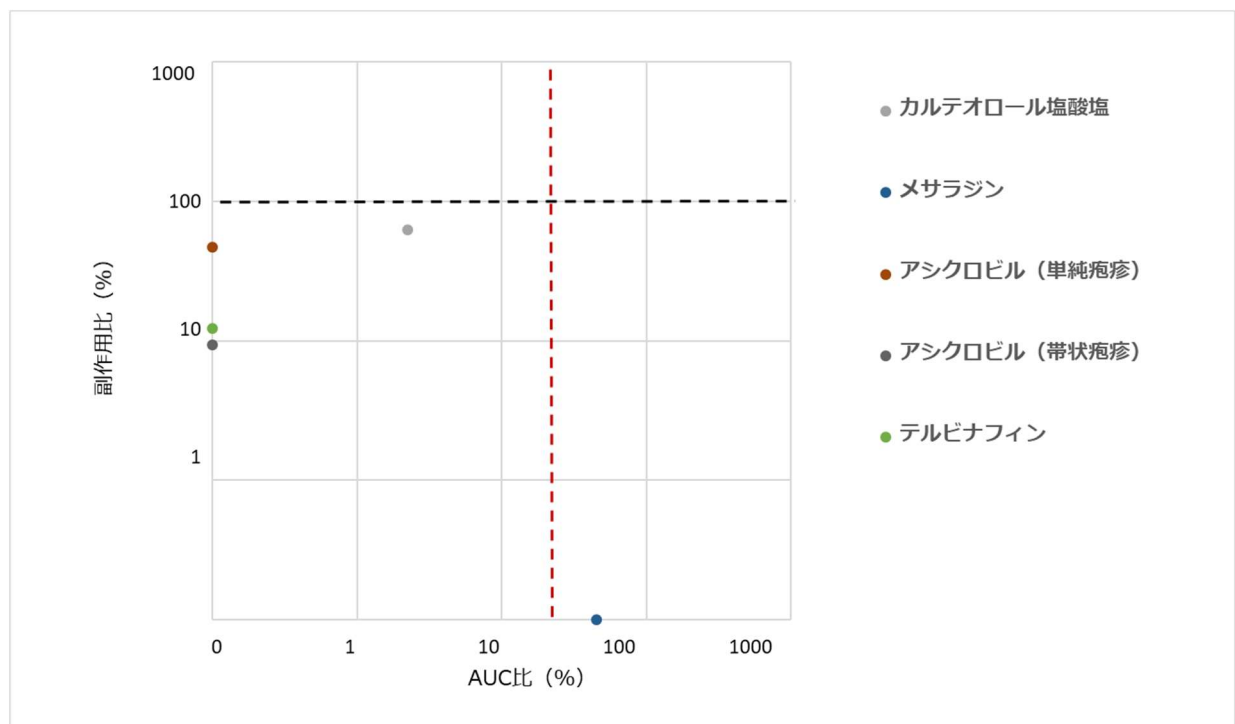


図 5 全身性副作用と曝露量との関係

表2 全身性副作用と曝露量との関係（19成分のまとめ）

医薬品名（化合物名）	製剤名：上段：高曝露 下段：低曝露	推定AUC	全身性副作用	AUC比	副作用比	プロット番号
			発現率%			
ケトプロフェン	モーラステープ	3.6	1.55	34%	235%	1
	カピستن筋注	10.5	0.66			
ピロキシカム(軟膏-カプセル)	バキソ軟膏	18.0	0.48	17%	9%	2
	バキソカプセル	105.4	5.43			
ロキソプロフェン	ロキソニンパップ	0.5	1.86	3%	47%	3
	ロキソニン錠	20.1	3.94			
アンレキサノクス	ソルファ点鼻液	0.3	1.12	1%	20%	4
	ソルファ錠	24.3	5.54			
エピナスチン	アレジオン点眼液	0.0	0	0%	0%	5
	アジレオン錠	0.4	3.93			
オロパタジン	パタノール点眼液	0.0	1	1%	7%	6
	アレロック錠	0.4	14.57			
ケトチフェン	ザジテンシロップ&ドライシロップ	34.4	1.32	63%	21%	7
	ザジテンカプセル	54.6	6.19			
タクロリムス（点眼-カプセル）	タリムス点眼液	0.0	9.3	5%	14%	8
	プログラファカプセル	0.2	67.2			
トラニラスト	リザベン点眼液	0.3	0.03	0%	1%	9
	リザベカプセル	343.2	3.51			
クリンダマイシン①	ダラシンTゲル	0.0	5.52	0%	155%	10
	ダラシンS注射液	82.4	3.56			
クリンダマイシン②	ダラシンTゲル	0.0	0.32	0%	9%	11
	ダラシンS注射液	82.4	3.56			
バンコマイシン	バンコマイシン眼軟膏	0.0	4	0%	20%	12
	塩酸バンコマイシン点滴静注用	340.0	19.93			
オフロキサシン	タリビット点眼液	0.0	0.04	0%	1%	13
	タリビット錠	43.4	3.9			
トスフロキサシントシル酸塩水和物	オゼックス点眼液	0.0	0.05	0%	4%	14
	オゼックス錠	14.9	1.35			
フルフロキサシン	バクンダール点眼液	0.0	0	0%	0%	15
	バクンダール錠	12.9	2.22			
レボフロキサシン水和物	クラビット点眼液	0.0	0.1	0%	2%	16
	クラビット錠	50.9	4.49			
カルテオロール塩酸塩	ミケラン®点眼液	9.4	1.63	2%	62%	17
	ミケラン®錠	419.7	2.61			
メサラジン	ペンタサ®坐剤	5.4	0	45%	0%	18
	ペンタサ®錠	12.0	21.26			
アシクロビル①	ゾピラックス®軟膏	0.0	0.68	0%	47%	19
	ゾピラックス®錠（単純疱疹）	9.6	1.44			
アシクロビル②	ゾピラックス®軟膏	0.0	0.68	0%	9%	20
	ゾピラックス®錠（帯状疱疹）	38.4	7.31			
テルピナフィン	ラミシール®クリーム	0.0	2.13	0%	12%	21
	ラミシール®錠	3.6	17.23			

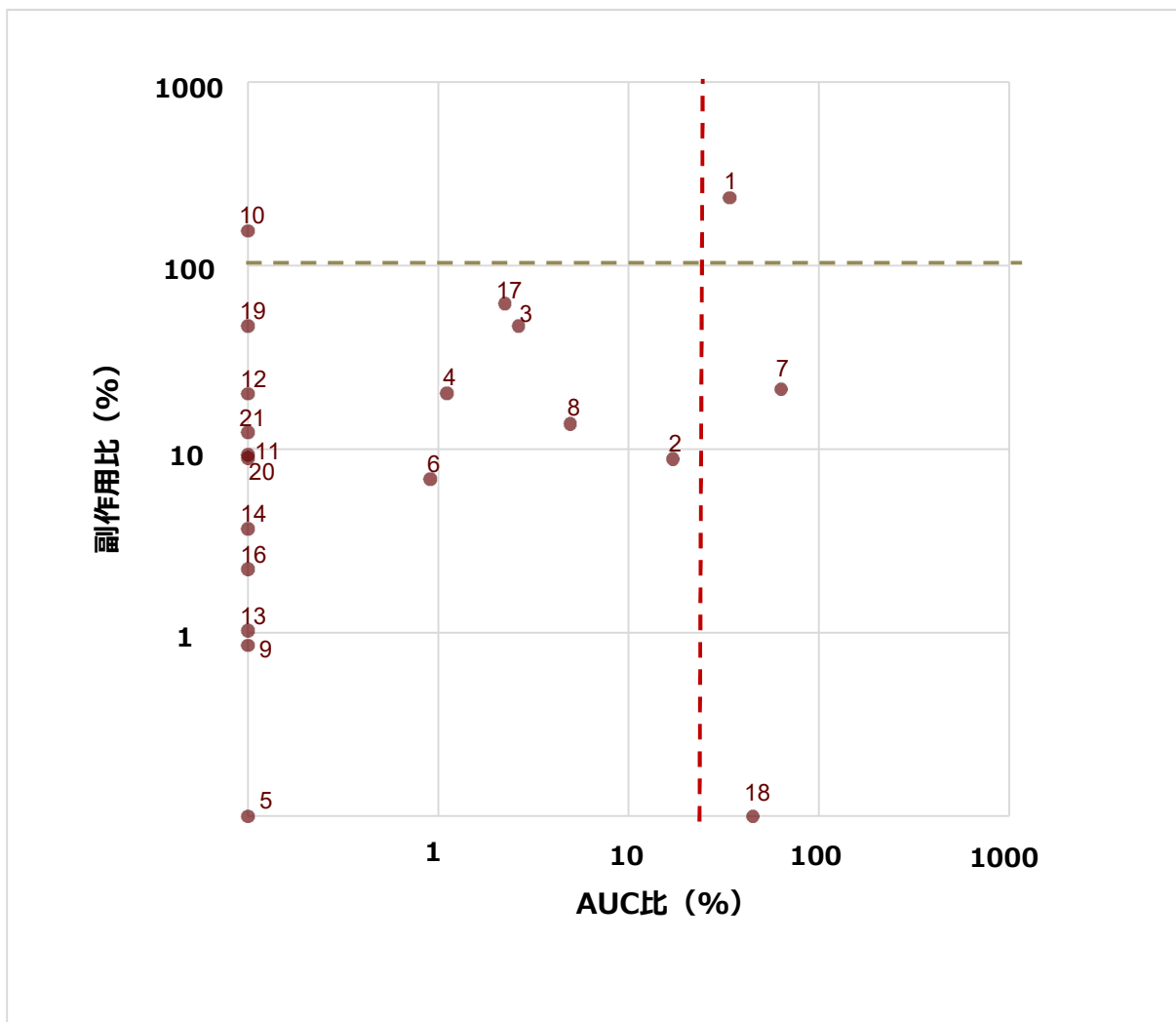


図6 全身性副作用と曝露量との関係 (19成分のまとめ)

1 : ケトプロフェン 2 : ピロキシカム (軟膏—カプセル) 3 : ロキソプロフェン 4 : アンレキサノクス 5 : エピナスチン 6 : オロパタジン 7 : ケトチフェン 8 : タクロリムス (点眼—カプセル) 9 : トラニラスト 10 : クリンダマイシン① 11 : クリンダマイシン② 12 : バンコマイシン 13 : オフロキサシン 14 : トスフロキサシントシル酸塩水和物 15 : ノルフロキサシン 16 : レボフロキサシン水和物 17 : カルテオロール塩酸塩 18 : メサラジン 19 : アシクロビル① 20 : アシクロビル② 21 : テルビナフィン

