

厚生労働科学研究費補助金（政策科学総合研究事業）  
分担研究報告書

薬剤添付文書における副作用の記載のされ方に関する調査研究

研究分担者 荒牧 英治

奈良先端科学技術大学院大学研究推進機構/情報科学研究科特任認准教授

研究協力者 若宮翔子（同研究科）

研究要旨

昨今、様々な医療情報や医薬品情報が電子化されつつある一方で、医薬品の適正使用に欠かせない薬剤添付文書（以下、添付文書）については整備が遅れている。また、その記述内容に関してもこれまで体系的な調査は実施されていない。そこで我々は副作用領域に着目し、添付文書中における副作用に関する情報の記載のされ方について詳細に調査した。その結果、副作用を示唆するにもかかわらず、病名もしくは症状として MedDRA で検索されない語が 500 文書中最大 34% の割合で存在することが分かった。特に、発生頻度が高く、投与量・投与期間に依存する副作用に対して MedDRA に一致する語がない割合が高いことが判明した。また、添付文書の記述に関しても、同義語・カタカナ語など表記にゆれや曖昧性が存在し、医療の現場での医薬品適正使用の障壁となっている。本研究により、今後は添付文書の質の向上に加えて、添付文書情報を横断的に検索・集約するシステムが必要であると考えられる。

A．研究目的

現在、日本の小児領域で汎用されている医療用医薬品のうち、添付文書に小児の用法・用量が明確に記載されていないものが全体の 60～70% を占めているといわれており、小児適応が明記されていない薬剤で薬物療法を実施せざるを得ないことが多くある。このような現状に鑑み、平成 31 年度末までに、小児医薬品の適正使用および安全対策推進のための情報を得ることのできるデータベースの分析・評価の手法を開発していく。

B．研究方法

本分担研究では上記の目的を遂行するため、まず、薬剤添付文書の記述を構造化した。具体的には、3 万件の添付文書から 500 文書をランダムに抜き出し、副作用を示唆するにもかかわらず、病名もしくは症状として MedDRA の用語と完全一致するものがない用語を抽出

し集計した。今回は MedDRA ver.21.0 を用いた。なお、ここでいう副作用とは、世界保健機関（WHO）が定義している「有害かつ意図されない反応で、疾病の予防、診断、治療または身体機能の修正のためにヒトに通常用いられる量で発現する作用」、すなわち、薬物との因果関係がある有害反応を指す。副作用機序は、薬理作用、薬物毒性、そして、薬物過敏症の 3 つに大別される。

（倫理面への配慮）

個人情報と紐付かないデータである薬剤添付文書を扱っており、倫理面への配慮は必要としなかった。

C．研究結果

表 1 に抽出された用語のうち、4 回以上出現した 59 用語を示す。表の 1 列目は用語の ID、2 列目は抽出した用語、3 列目は添付文書での

利用頻度、4列目は MedDRA PT(以下、PT)で対応する語、5列目は MedDRA LLT(以下、LLT)に対応する語である。PT と LLT には、抽出した用語の言い換え表現を人手で作成し

て MedDRA を検索し、対応する用語がある場合には表記の差異部分を **斜体太字**で強調した用語を、対応する用語がない場合には×を付与した。

表 1 . 添付文書 500 文書中、副作用を示唆するが MedDRA に一致する語がない頻度 4 以上の用語

ID	抽出用語	頻度	MedDRA	
			PT	LLT
1	ALT 上昇	174	×	ALT <b>増加</b>
2	AST 上昇	169	×	AST <b>増加</b>
3	-GTP 上昇	68	×	-GTP <b>増加</b>
4	AL-P 上昇	67	×	ALP <b>増加</b>
5	BUN 上昇	58	×	BUN <b>増加</b>
6	クレアチニン上昇	36	×	クレアチニン <b>増加</b>
7	-GTP 上昇	31	×	-GTP <b>増加</b>
8	ビリルビン上昇	28	×	ビリルビン <b>増加</b>
9	胃部不快感	28	×	胃不快感
10	CK 上昇	28	×	CK <b>増加</b>
11	血中ミオグロビン上昇	24	血中ミオグロビン <b>増加</b>	血中ミオグロビン <b>増加</b>
12	尿中ミオグロビン上昇	23	尿中ミオグロビン <b>増加</b>	尿中ミオグロビン <b>増加</b>
13	CPK 上昇	21	×	CPK <b>増加</b>
14	血清 CK 上昇	19	×	CK <b>増加</b>
15	血清 CPK 上昇	18	×	CPK <b>増加</b>
16	リンパ球減少	12	×	リンパ球 <b>数減少</b>
17	胸内苦悶	10	×	胸内苦悶 <b>感</b>
18	ミオパシー	10	ミオパチー	ミオパシー
19	トリグリセリド上昇	10	×	トリグリセリド上昇
20	血清カリウム上昇	9	×	血清カリウム <b>増加</b>
21	顆粒球減少	9	×	顆粒球 <b>数減少</b>
22	無動緘黙	8	×	無動緘黙 <b>症</b>
23	強度筋強剛	8	×	×
24	総ビリルビン上昇	8	×	総ビリルビン <b>増加</b>
25	消化管潰瘍	8	×	消化管潰瘍 <b>および穿孔</b>
26	ALP 上昇	7	×	ALP <b>増加</b>
27	尿酸上昇	7	×	尿酸 <b>増加</b>
28	四肢疼痛	7	×	四肢痛
29	CRP 上昇	7	×	CRP <b>増加</b>
30	プロラクチン上昇	7	×	プロラクチン <b>値上昇</b>

31	口内異常感	6	×	×
32	視力異常	6	×	視力 <b>不良</b>
33	-GTP 増加	6	×	-GTP 増加
34	中毒性表皮壊死	5	×	中毒性表皮壊死 <b>症</b>
35	<b>末梢</b> 浮腫	5	×	浮腫
36	<b>視</b> 調節障害	5	×	調節障害
37	乳汁分泌	5	×	<b>男性</b> 乳汁分泌
38	血圧低下	5	血圧 <b>低下</b>	血圧 <b>低下</b>
39	眼圧亢進	5	眼圧 <b>上昇</b>	眼圧 <b>上昇</b>
40	角膜糜爛	5	×	角膜 <b>びらん</b>
41	好酸球増加	5	好酸球 <b>数</b> 増加	×
42	女性型乳房	5	女性 <b>化</b> 乳房	女性 <b>化</b> 乳房
43	AL-P 増加	5	×	<b>ALP</b> 増加
44	ミオクロヌス	4	ミオクローヌス	ミオクローヌス
45	乳汁漏出	4	乳汁漏出 <b>症</b>	×
46	刺激感	4	×	<b>適用部位</b> 刺激感
47	総コレステロール上昇	4	×	総コレステロール <b>増加</b>
48	血清カリウム低下	4	×	血漿カリウム <b>減少</b>
49	ヒトヘルペスウィルス 6 再活性化	4	×	ヒトヘルペスウィルス 6 <b>感染再燃</b>
50	<b>皮膚</b> 過角化	4	過角化	×
51	LDH 上昇	4	×	LDH <b>増加</b>
52	尿中ナトリウム排泄量増加	4	尿中ナトリウム <b>異常</b>	×
53	血色素減少	4	×	血色素減少
54	四肢のしびれ	4	×	四肢のしびれ <b>感</b>
55	血中カリウム濃度上昇	4	血中カリウム <b>増加</b>	×
56	白血球数変動	4	白血球数 <b>異常</b>	×
57	HIV-1 感染	4	×	HIV-1 <b>型</b> 感染
58	HIV-2 感染	4	×	HIV-2 <b>型</b> 感染
59	舌のしびれ	4	×	舌のしびれ <b>感</b>

#### D. 考察

発生頻度が高く、投与量・投与期間に依存する副作用機序である薬物毒性に着目し、MedDRA の表記について考察する。なお、添付文書から抽出した用語には「」, MedDRA の用語には《》を付与し区別する。

##### (1) 薬物毒性による副作用の用語の不足

外用薬以外の薬は、まず主に肝臓で代謝さ

れ、その後全身をめぐり、排泄臓器器官より排泄される。そのため、薬物の代謝負荷、通過刺激や薬物蓄積などが、肝臓や腎臓、消化管、血液などに毒性を示し、副作用を起こす。しかし、これらの副作用に対して MedDRA の用語では十分にカバーできていない可能性が示唆された。下記に詳細を示す。

##### (1-1) 肝障害

薬物毒性による肝障害は、発熱・発疹・掻痒感の症状と AST・ALT の上昇、好酸球・白血球の増加を示す。表 1 において、「AST・ALT 上昇」が高い頻度で現れるのは、薬の副作用として代謝負荷のかかる肝臓に障害が多く現れるためである。しかし、「AST 上昇」(ID 1) や「ALT 上昇」(ID 2) は PT では検索されず、LLT では意味が類似する《AST 増加》《ALT 増加》が検索されるのみである。内服薬での副作用として肝障害が高い頻度で起きるのであれば、「AST 上昇」「ALT 上昇」が PT に出現することが望ましいと考える。

#### (1-2) 抗菌薬による副作用：腎障害

抗菌薬も排泄臓器器官から体外へ、多くは腎臓から尿として体外へ排泄される。抗菌薬は感染症の原因微生物を攻撃目標としているが、作用が働くにあたり、ヒトの細胞組織への影響は免れない。そのため、特に薬物濃度と腎障害との関連性が指摘されている。投与薬物濃度や投与期間と関連があるとすれば、定期的な検査により早期かつ重度に進展する前の対応が期待できるため、腎障害を示す「BUN（尿素窒素）上昇」(ID 5) や「クレアチニン上昇」(ID 6) などの用語が PT に出現することが望ましいと考える。

#### (1-3) 抗菌薬による副作用：耳毒性

耳毒性は前庭神経障害と蝸牛神経障害があり、めまい、ふらつき、嘔気、耳鳴り、聴力障害がある。頻度下位の中には、「眩暈」と《めまい》、「嘔気」と《吐き気》や「耳鳴り」と《耳鳴》等、表記のゆれが見られた。

#### (1-4) 抗菌薬による副作用：末梢神経障害

末梢神経障害は、四肢末梢の感覚運動障害、下肢末梢の感覚障害、視力障害や視神経炎等、身体神経の末梢部に障害を起こすため、「末梢浮腫」(ID 35) や「視調節障害」(ID 36) は“末梢”や“視”に重点を置いて PT に出現することが望ましい。

#### (2) 表記ゆれ

表記にゆれがあるために質、量ともに正確に MedDRA で検索されないケースが多い。表記の対応幅を広げることが重要であると考え

る。以下に、表記ゆれの例を挙げる。

#### 「上昇」と「増加」

表 1 の ID 1 から 15 の用語は、“上昇”や“増加”を含む語である。添付文書に「～上昇」と表記されているが、MedDRA では《～増加》となるために検索にかからなかった。頻出であるのならば PT に《～上昇》として出現することが望ましい。

半角と全角、ハイフンの有無

例) ID 33 「 -GTP 増加」 《 -GTP 増加》

ID 43 「AL-P 増加」 《ALP 増加》

漢字とひらがな

例) ID 40 「角膜糜爛」 《角膜びらん》

部位名の省略・有無

例) ID 35 「末梢浮腫」 《浮腫》

ID 36 「視調節障害」 《調節障害》

ID 50 「皮膚過角化」 《過角化》

表 1 外 「不正出血」 《不正子宮出血》

程度を表す語

例) ID 28 「四肢疼痛」 《四肢痛》

“～感”や“～症”の有無

例) ID 22 「無動緘黙」 《無動緘黙症》

ID 34 「中毒性表皮壊死」 《中毒性表皮壊死症》

ID 54 「四肢のしびれ」 《四肢のしびれ感》

同義語

例) ID 44 「ミオクロヌス」 《ミオクロヌス》

表 1 外 「GPT」 《ALT》

表 1 外 「GOT」 《AST》

表 1 外 「CPK」 《CK》

外国語（カタカナ語）の表記

例) ID 18 「ミオパシー」 《ミオパチー》

表 1 外 「アルカリホスファターゼ」 《ALP》

表 1 外 「アルカリフォスターゼ」 《ALP》

表 1 外 「AL-P」 《ALP》

## E . 結論

本研究では MedDRA 用語と比較することで、添付文書における表記ゆれを精査した。この結果を考慮した表記ゆれ解消システムを開発することで、いっそう的確な MedDRA 検索が期待でき、医薬品適正使用の実態把握の材料となるものと思われる。

## F . 健康危険情報

該当なし

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

1) 荒牧英治、若宮翔子、岩尾友秀、川上庶子、中江睦美、松本妙子、友廣公子、栗山猛: 小児頻用医薬品に関する医薬品添付文書における記載状況の調査, 医療情報学 (原著-研究速報), Volume 38 (Number 6), 2018

### 2. 学会発表

該当なし

## H . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし