

厚生労働行政推進調査事業費補助金

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 28 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 29 (2017) 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	.....	57
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	.....	67
4.	漢方製剤の安全性確保に関する研究		
	能勢 充彦	.....	79
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	.....	99

## 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．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，及び，麻黄配合処方におけるエフェドリンアルカロイドの移行率について，使用上の注意における記載事項等を意識しながら定量的解析を行う．

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： OTC 薬の副作用報告を行う製造販売業者の安全管理に携わる関係者の協力を得て，副作用報告内容をより充実させる方法をテーマに，現行の OTC 薬の安全性情報の収集法の限界と今後の安全性情報収集の方向性について検討した．スイッチ OTC 薬の副作用については医療用医薬品の安全性情報を利活用できることから，各製造販売業者は医療用医薬品を監視し，収集していく方法を持つ必要がある．一方，医師の指示に基づいて使用する医療用医薬品の安全性情報では得られない OTC 薬の安全性情報として，使用者が自分自身で正しく選び，正しくかつ安全に使えていることを適切な調査で証明する必要がある．これらの情報を得るために実行可能な調査方法について，関係者間でさらに議論を深める必要があるものと考えられた．

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： 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のうち，6 成分 12 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）について調べ，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．

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，インターネットを通じて自分の体質・症状に合った処方を選択し，選択した処方を安全に服用できるかをチェックする使い方を想定して，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」を作成し、一般に公開した。

漢方製剤の安全性確保に関する研究： 甘草単味エキス及びグリチルリチン酸 (GL) をマウスに投与し、グリチルリチン酸の血中主代謝物であるグリチルレチン酸 (GA) の血中濃度を測定したところ、両者で明らかに血中 GA 濃度推移が異なり、甘草単味エキスにおける他の含有成分の影響を受けることが示された。また、小青竜湯投与後の血中 GA 濃度について甘草単味エキスや小柴胡湯を対照に検討したところ、小青竜湯では小柴胡湯に比較して GL 含量は低いものの、血中 GA 濃度については Cmax, AUC0-48 ともに高い値を示すことが明らかとなり、副作用の予測に資するデータを確立していくためには、当該生薬の配合量や処方中の成分含量だけでなく、当該成分やその主代謝物の体内動態をも考慮する必要があるものと考えられた。一方、麻黄配合漢方処方のエフェドリン系アルカロイドの定量分析を行ったところ、エフェドリン、プソイドエフェドリンともに配合麻黄量に対して非常に良好な直線性を示すことが明らかとなり、麻黄配合漢方エキス製剤におけるエフェドリン系アルカロイド量は配合麻黄量により推定することができ、エフェドリン系アルカロイドに起因する副作用の予測には配合麻黄量を目安とすることが可能であるものと考えられた。

#### 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

#### 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。さらに、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。

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。

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、一般用医薬品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、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として、上述の「確認票」及び「鑑別シート」を基礎として、インターネットを通じて、消費者が自分の体質や症状に合った処方を選択し、適正に漢方製剤を服用する手引きとなる web サイトを作成し、公開する。さらに、昨年度、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ったことに引き続き、甘草配合の小青竜湯を投与したマウスを用いて、グリチルリチン酸の血中代謝物であるグリチルレチン酸 (GA) の血中濃度推移を検証する。また、甘草に引き続き、麻黄を対象生薬として取り上げ、麻黄配合漢方処方を調製し、処方の違いによりエフェドリン系アルカロイド (エフェドリン及びプソイドエフェドリン) 含量に違いがあるか検討する。

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. 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

平成 27 年度の本分担研究においては、医療関係者との議論を通じ、リスク分類の見直しに際して考慮すべき事項について検討を行った。そこでは、副作用報告症例の診断名の正確性の

向上や因果関係の評価の充実などについて指摘されていた。そこで、本年度においては、OTC 薬の副作用報告を行う製造販売業者の安全管理に携わる関係者の協力を得て、副作用報告内容をより充実させる方法をテーマに、現行の OTC 薬の安全性情報の収集法の限界と今後の安全性情報収集の方向性について検討した。また、本検討に際し、従来、リスク分類の見直しに利用してきた以下の 3 つの資料を参考として用いた。1) 一般用医薬品副作用報告 (平成 27 年 4 月 1 日～平成 28 年 7 月 31 日)、2) 医療用医薬品添付文書の改訂 (平成 28 年以降)、3) 平成 28 年以降にリスク分類の見直しが行われた製品の検討。

### 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

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 成分として、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に供した。

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った。

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、副作用発現率調査時の推定 AUC を算出した。

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、SOC (器官別大分類 ; System Organ Class) 毎に再分類した。

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、 $\chi^2$  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。

#### B-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」

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」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 8 回の打ち合わせを経て、web サイトを完成させた。

#### B-4 漢方製剤の安全性確保に関する研究

雌性 BALB/c マウス (7~8 週齢, SLC) を用い、18 時間絶食後、漢方方剤をヒト常用量の 10 倍量となるよう経口投与し、各時間に全血を採取した。得られた血液は室温で 30 分間放置し、遠心処理を行い、血清とした (-80°C 保存)。血清に対し、2-methylantraquinone を内部標準として用い、アセトニトリルを加えて除タンパクを行い、遠心処理後、上清を回収した。この上清を減圧乾固し、残渣をメタノールに溶解し、HPLC 分析に供した。

麻黄配合漢方処方については、新一般用漢方処方の手引 (じほう社) に基づき、32 処方を選出し、そのうち改訂 4 版漢方業務指針 (日本薬

剤師会編) に収載されている処方をベースに 19 処方 (葛根湯, 葛根湯加川芎辛夷, 独活葛根湯, 杏蘇散, 桂麻各半湯, 五虎湯, 五積散, 小青竜湯, 小青竜湯合麻杏甘石湯, 小青竜湯加石膏, 秦艽羌活湯, 神秘湯, 防風通聖散, 麻黄湯, 麻杏甘石湯, 麻黄薏甘湯, 薏苡仁湯, 越脾加朮湯, 麻黄附子細辛湯) についてエキスを調製した。エフェドリン, プソイドエフェドリン含量の測定においては、各凍結乾燥エキスを精製水に溶解し、HPLC サンプルに供し、エフェドリン, プソイドエフェドリン含量を測定した。

#### (倫理面への配慮)

本年度の研究では、動物を用いた研究を行っており、名城大学における倫理委員会において倫理面からの審査を受けた上で実施している。

#### C. 結果・考察

C-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

要指導医薬品では、ダイレクト OTC 薬にあつては再審査制度に基づく使用成績調査, 特定使用成績調査, 製造販売後臨床試験などの実施が承認条件として課せられ、スイッチ OTC 薬にあつては、原則として 3 年間の製造販売後安全性調査 (以下, PMS) が承認条件として課せられる。要指導医薬品から一般用医薬品へ移行したものは別として、一般用医薬品の安全性情報の収集方法としては、以下の 2 つのケースが想定される。

- 1) 使用者が副作用と疑われる症状を認知した際に、医療機関を受診し、当該医療機関から製造販売業者に副作用報告されるケース
- 2) 使用者が (製造) 販売業者のお客窓口に副作用と疑われる症状に関し相談してくるケース

前者の場合は、当該医療機関が処方していない医薬品に起因する副作用であることから、当該医療機関の協力を得られるかという点が課

題の1つとして指摘された。また、後者の場合は、その情報の大半は使用者の申出情報に基づくこととなり、当該使用者の詳細調査に対する同意が取得できないなど、因果関係を評価する上で、十分な情報が得られない場合が多いとの指摘もあった。

一方、米国においては、OTC薬の実際の使用実態下（使用パターンと行動）における適正使用状況と有効性・安全性を評価することを目的として使用実態試験(AUT)が行われている。我が国において、スイッチOTC薬の評価を行うに当たり、このAUTを活用することも一つの方法として考えられる。

今後は、AUTの導入の可能性について行政として検討を進めることになると考えられるが、その際は、販売方法が日本と米国では異なることも考慮しつつ、費用対効果や関係者の対応可能性を踏まえ、適切な調査法・調査項目の工夫も検討する必要がある。また、要指導医薬品・一般用医薬品のどの段階で実施するのが適切なのかも検討が必要であろう。

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

情報を収集した抗菌薬10成分のうち、分析に必要な情報が得られ、比較検討の対象となり得たのは6成分、12製剤であった。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）について以下の検討を行った。

クリンダマイシンの低曝露製剤（ダラシン®Tゲル）と高曝露製剤（ダラシンS®注射液、900mg/日）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。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）および高曝露製剤（塩酸バンコマイシン点滴静注用）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。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）および高曝露製剤（タリビッド錠）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。

トスフロキサシンの低曝露製剤（オゼックス点眼液）および高曝露製剤（オゼックス錠）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。

ノルフロキサシンの低曝露製剤（バクシダール点眼液）および高曝露製剤（バクシダール錠）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。

レボフロキサシンの低曝露製剤（クラビット点眼液）および高曝露製剤（クラビット錠）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。

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。

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) の関係を検討したところ、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。

#### C-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」

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」は、消費者向けの情報提供サイトとし、消費者が家庭や店頭において、インターネットを通じて自分の体質・症状に合った処方を選択し、選択した処方を安全に服用できるかをチェックする使い方を想定した。構成は 6 ページとし、パソコンとスマートフォンの両方で閲覧、操作ができるようにレイアウトを調整した。構成は以下の通りである。

1) ホーム: トップページ. web サイトのコンセ

プトと利用方法の紹介.

2) 漢方薬を選ぶ:「鑑別シート」を基礎として、症状から処方を選択する.

3) 服用前のセルフチェック:「確認票」を基礎として、処方が安全に服用できるか否かを判定する.

4) 市販薬検索:商品名や処方名から「確認票」にリンクし、セルフチェックができる.

5) コラム:漢方医学や漢方薬についての基礎的な情報を掲載.

6) ダウンロード:PDF 版の「確認票」「鑑別シート」を提供.

「漢方セルフメディケーション」  
<<https://kampo-self.jp>> のドメインを取得し、ベータ版の試用を行い、各方面からの意見を取り入れて適宜修正を行った後、平成 29 年 1 月より一般公開に至った。

#### C-4 漢方製剤の安全性確保に関する研究

甘草単味エキスを作製し、雌性 BALB/c マウスにヒト常用量の 10 倍量の投与量で投与し、血中主代謝物であるグリチルレチン酸 (GA) の血中濃度を検討した。また、同様にして、標準品のグリチルリチン酸 (GL) を用いて、甘草湯ヒト常用量の 10 倍量相当量を経口投与して血中 GA 濃度を比較した。

その結果、標準品 GL 投与においては投与後 8 時間と 12 時間に二つの大きなピークをもつ血中 GA 濃度推移が観察され、甘草湯では投与後 3 時間に出現した GA は 8 時間後に大きなピークを示し、その後 24 時間後に緩やかなピークを示した後、48 時間後に向けて徐々に低下した。標準品における第一のピークは、投与された GL が腸内細菌叢による糖鎖の加水分解を受け、生じたアグリコンの GA を吸収した際の挙動を示し、また第二のピークはその GA が肝臓でグルクロン酸抱合を受け、胆汁排泄されたものが再び腸内細菌叢による加水分解を受けた後吸収された、いわゆる腸肝循環を示すピークと考えられた。一方、甘草湯では、等量の GL を含有するにもかかわらず、血中 GA 濃



度の経時変化は一致せず、含有される他の成分の影響を受けることが推察された。

次に、小柴胡湯と小青竜湯についても、ヒト常用量の 10 倍量をそれぞれマウスに経口投与し、血中 GA 濃度を測定した。その結果、両処方投与後における血中 GA 濃度の推移は異なる結果を示し、小柴胡湯投与時よりも小青竜湯投与時の方が早期に明瞭な血中 GA 濃度のピークが認められ、ヒトとマウスという種差はあるものの、甘草単味エキス・小青竜湯と小柴胡湯では異なる経時変化をもつことが明らかになった。

また、これらの GA の血中濃度について速度論的に解析を行ったところ、小柴胡湯と小青竜湯の結果を比較すると、GL としての投与量の少ない小青竜湯において Cmax や AUC0-48 が大きな値を示し、GL 含量よりも甘草関連副作用報告数と関連する結果となった。これらの結果は、甘草に起因する副作用を予測する上で、甘草自体の配合量や GL 含量だけでなく、処方として投与した際の血中 GA 濃度についても考慮に入れる必要性を示唆している。

昨年度、甘草におけるグリチルリチン酸の抽出効率は煎じ液の pH に依存することを明らかにした。そこで、マオウアルカロイドの麻黄からの抽出効率が抽出液の pH によって影響を受けるか検証したところ、エフェドリン、プソイドエフェドリンともに pH=2 あるいは 3 において、わずかに抽出効率は上昇するものの、ほとんど影響は受けなかったことが明らかとなった。

一方、麻黄配合漢方処方 19 種のエフェドリン系アルカロイド含量について定量を行ったところ、それぞれ処方の麻黄配合量 (g) とエフェドリン、プソイドエフェドリン含量 (mg) とをプロットしたところ良好な直線性を示し、麻黄配合漢方処方中のエフェドリン系アルカロイド含量は麻黄の配合量で推測することができることが明らかとなった。

## D. 結論

D-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

一般用医薬品 (OTC 薬) のリスク分類の見直しに向け、OTC 薬の製造販売業者協力を得て、検討を行った。今後の検討課題として、スイッチ OTC 薬の副作用については医療用医薬品の安全性情報を利活用できることから、各製造販売業者は医療用医薬品を監視し、収集していく方法を持つ必要がある。一方、医師の指示に基づいて使用する医療用医薬品の安全性情報では得られない OTC 薬の安全性情報として、使用者が自分自身で正しく選び、正しくかつ安全に使用していることを適切な調査で証明する必要性がある。これらの情報を得るために実行可能な調査方法について、関係者間でさらに議論を深める必要がある。

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

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。

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。

D-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」

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」を完成させ、インターネット上で公開した。来年度以降、アクセス解析によりサイトを修正、改善するとともに、広く周知活動を行うことによって、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・福祉に貢献したい。

#### D-4 漢方製剤の安全性確保に関する研究

小青竜湯投与後血中 GA 濃度について甘草単味エキスや小柴胡湯を対照に検討し、小青竜湯では小柴胡湯に比較して GL 含量は低いものの、血中 GA 濃度については Cmax, AUC0-48 ともに高い値を示すことを明らかにした。この結果は、副作用の予測に資するデータを確立していくためには、当該生薬の配合量や処方中の成分含量だけでなく、当該成分やその主代謝物の体内動態をも考慮する必要があることを示している。

また、本年度新たに麻黄配合漢方処方のエフェドリン系アルカロイドの定量分析を行ったところ、エフェドリン、プソイドエフェドリンともに配合麻黄量に対して非常に良好な直線性を示すことが明らかとなった。これらの結果は、同一ロットの麻黄を用いた場合、麻黄配合漢方エキス製剤におけるエフェドリン系アルカロイド量は配合麻黄量により推定することができ、さらにエフェドリン系アルカロイドに起因する副作用の予測には配合麻黄量を第一義的に用いることができるということを示している。

#### E. 健康危機情報

特になし

#### F. 研究発表

##### 新聞報道

・袴塚高志, 生薬・漢方関連の最近の話題 (2), 薬事日報, **11824**, 4 (2016)

##### 学会発表

・政田さやか, 内山奈穂子, 袴塚高志, 一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究 (5):セルフメディケーションのための web を用いた情報発信, 第 2 回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム, 東京 (2016. 9)

・政田さやか, 内山奈穂子, 袴塚高志, 一般用

漢方製剤の安全性確保に関する研究 (6):「漢方セルフメディケーション」ホームページの作成, 日本薬学会第 137 年会, 仙台 (2017. 3)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし



## 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：

一般用医薬品（OTC 薬）のリスク分類の見直しに向け、OTC 薬の製造販売業者協力を得て、検討を行った。

今後の検討課題として、スイッチ OTC 薬の副作用については医療用医薬品の安全性情報を利活用できることから、各製造販売業者は医療用医薬品を監視し、収集していく方法を持つ必要がある。一方、医師の指示に基づいて使用する医療用医薬品の安全性情報では得られない OTC 薬の安全性情報として、使用者が自分自身で正しく選び、正しくかつ安全に使えていることを適切な調査で証明する必要がある。これらの情報を得るために実行可能な調査方法について、関係者間でさらに議論を深める必要がある。

### A. 研究目的

現在、薬局で処方箋なしに購入できる OTC 薬としては、要指導医薬品と一般用医薬品がある。要指導医薬品は、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 4 条第 5 項第 3 号に基づき、「薬剤師その他の医薬関係者から提供された情報に基づく需要者の選択により使用されることが目的とされているものであり、かつ、その適正な使用のために薬剤師の対面による情報の提供及び薬学的知見に基づく指導が行われることが必要」とされている。一般用医薬品は、薬機法第 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ている。要指導医薬品については、副作用報告や市販後の製造販売後調査（PMS）の結果に基づき、一定期間経

過後、一般用医薬品への移行の可否や、適切な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、現行の化学合成品等の一般用医薬品のリスク分類の見直しに資する方法に関して、検討を行った。

### B. 研究方法

平成 27 年度の本分担研究においては、医療関係者との議論を通じ、リスク分類の見

直しに際して考慮すべき事項について検討を行った。そこでは、副作用報告症例の診断名の正確性の向上や因果関係の評価の充実などについて指摘されていた。そこで、本年度においては、OTC薬の副作用報告を行う製造販売業者の安全管理に携わる関係者の協力を得て、副作用報告内容をより充実させる方法をテーマに、現行のOTC薬の安全性情報の収集法の限界と今後の安全性情報収集の方向性について検討した。

従来は以下の資料に基づきリスク分類の見直しを実施してきたことから、参考資料として検討に使用した。

## 参考資料

### 1. 一般用医薬品副作用報告（平成27年4月1日～平成28年7月31日）

医薬品医療機器総合機構（PMDA）に報告があった一般用医薬品の副作用の報告（平成27年4月1日～平成28年7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た。

### 2. 医療用医薬品添付文書の改訂（平成28年以降）

平成27年度の本分担研究において、医療用医薬品の添付文書改訂の情報も有用であるとの指摘があったため、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27年度以降）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28年度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28年5月及び同年10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安全対策調査会において、リスク評価がなされた製品の製造販売後調査報告書とリスク分類を調査した。

## C. 研究結果と考察

### 1. 現行のOTC薬の安全性情報の収集法について

要指導医薬品では、ダイレクトOTC薬にあつては再審査制度に基づく使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験などの実施が承認条件として課せられ、スイッチOTC薬にあつては、原則として3年間の製造販売後安全性調査（以下、PMS）が承認条件として課せられる。PMSは、「要指導医薬品の製造販売後調査等の実施方法に関するガイドラインについて」（平成26年6月12日付け薬食審査発0612第5号・薬食安発0612第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長、安全対策課長連名通知）に基づき、モニター店を設定し使用者アンケートにより副作用に関する調査を行う。調査症例数としては、ガイドラインに基づき、内服薬3000例、外用薬1000例を収集することが求められている。モニター店で使用者から副作用があつたという情報を得た際には、使用者から聞き取りを行い詳細な情報を得ており、非重篤な症例も含め、副作用の頻度を把握することができ、しかしながら、非常に頻度の低い副作用の収集には限界がある。

要指導医薬品から一般用医薬品へ移行した後は、PMS は終了しているため、上述のような頻度調査はできない。使用者が副作用と疑われる症状を認知した際に、医療機関を受診した際は、当該医療機関から製造販売業者に副作用報告される場合がある。この場合、製造販売業者が詳細な情報入手する際に、当該医療機関が処方していない医薬品に起因する副作用であることから、当該医療機関の協力を得られるかという点が課題の1つとして指摘された。また、医療機関への受診に結びつかない非重篤な症例に関しては、十分に収集できていない可能性も考えられる。

また、使用者が（製造）販売業者のお客窓窓口等に副作用と疑われる症状に関し相談してくるケースも想定される。この場合、その情報の大半は使用者の申出情報に基づくこととなり、当該使用者の詳細調査に対する同意が取得できないなど、因果関係を評価する上で、十分な情報が得られない場合が多いとの指摘もあった。

以上より、リスク分類へ資するための安全性情報の収集法としては PMS や医療機関報告のような情報の詳細性の確保が重要である。実際、要指導医薬品の PMS により、モニター店を通じてアンケートで得た副作用情報と、医療機関への受診を通して得た副作用情報については、比較的詳細な情報を収集することができている。しかし、PMS 終了後の自発報告になると、因果関係評価に十分な情報は得られにくいという実態がある。また、OTC 薬の PMS に、医療用医薬品で認められなかった頻度の低い新

たな重篤な副作用の検出のデータを求めることは検討の余地がある。

## 2. 調査内容について

医療用医薬品で再審査も終了した成分をスイッチしている OTC 薬に関しては、医療用医薬品として蓄積された安全性情報があるため、成分としての安全性を確認することを OTC 薬の PMS に求める必要性は大きくないと考える。一方、使用者が自分自身で正しく選んで正しく使えるかという適正使用に関する情報は、医師の指示に基づいて使用する医療用医薬品の安全性情報では得られないものであり、OTC 薬の場合は考慮が必要である。実際、これまでの PMS でも、適正使用に関する設問も加えたアンケートが行われ、どのくらいの使用者が正しく使用できたかを調査しているものもある。本アンケートはリスク区分の判断を行う安全対策調査会での審議にも活用されており、科学的根拠となりうる有用な方法の 1 つである。

## 3. 今後求められる適正使用に関する調査方法について

現行の PMS から、より充実した適正使用の状況に関する情報を含む安全性情報を収集することは今後考慮すべき一つの方法である。そのためには、設問として、用法・用量を遵守して正しく使えたかどうかだけでなく、適応を誤って効果がでなかった事例はないか、使ってはいけない人が使ってしまった事例はないか、などの追加を検討する必要があると考える。

米国においては、OTC 薬の実際の使用実態下（使用パターンと行動）における適正使用状況と有効性・安全性を評価することを目的として使用実態試験(AUT)が行われ

ている。我が国において、スイッチ OTC 薬の評価を行うに当たり、この AUT を活用することも一つの方法として考えられる。現在、国立研究開発法人日本医療研究開発機構研究「医薬品の使用実態試験等の実施に関する研究」において AUT の実施方法に関するガイドラインの検討が並行して進められている。

今後は、AUT の導入の可能性について行政として検討を進めることになると考えられるが、その際は、販売方法が日本と米国では異なることも考慮しつつ、費用対効果や関係者の対応可能性を踏まえ、適切な調査法・調査項目の工夫も検討する必要がある。また、要指導医薬品・一般用医薬品のどの段階で実施するのが適切なのかも検討が必要であろう。

## D. 結論

OTC 薬のリスク分類の見直しに向け、OTC 薬の製造販売業者協力を得て、検討を行った結果、スイッチ OTC 薬の副作用については医療用医薬品の安全性情報を利活用できることから、各製造販売業者は医療用医薬品を監視し、収集していく方法を持つ必要がある。一方、医師の指示に基づいて使用する医療用医薬品の安全性情報では得られない OTC 薬の安全性情報として、使用者が自分自身で正しく選び、正しくかつ安全に使えていることを適切な調査で証明する必要がある。これらの情報を得るために実行可能な調査方法について、関係者間でさらに議論を深める必要がある。

## 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



参考資料1 一般用医薬品副作用報告（平成27年4月～平成28年7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, 硝酸チアミン5mg	各種物質毒性	不明	1	不明	第三類
	1錠中無水カフェイン100mg, チアミン硝化物5mg	痙攣発作	未回復	1	不明	第三類
	1錠中無水カフェイン93mg	各種物質毒性	軽快	1	不明	第三類
催眠鎮静剤 抗不安剤	2錠中 ジフェンヒドラミン塩酸塩50mg	単麻痺	回復	1	不明	指定第二類
	1カプセル中 ジフェンヒドラミン塩酸塩50mg	死亡	死亡	1	不明	指定第二類
	2錠中 ジフェンヒドラミン塩酸塩50mg	嘔吐	回復	1	店頭販売	指定第二類
解熱鎮痛消炎剤	1カプセル中イブプロフェン150mg	意識消失	回復	1	不明	指定第二類
	1カプセル中イブプロフェン200mg	肝障害	回復	1	不明	指定第二類
		多形紅斑	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	アナフィラキシーショック	回復	3	不明	指定第二類
			軽快	1		
		アナフィラキシー様反応	不明	1	不明	指定第二類
		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
	不明		1			
1錠中エテンザミド200mg, アセトアミノフェン80mg, アリルイソプロピルアセチル尿素30mg, 無水カフェイン40mg	アナフィラキシー様反応	不明	1	不明	指定第二類	

1 日量 2 包 (1 包 1,400mg) 中 アセトアミノフェン 600mg, エテンザミド 1000mg, アリルイソプロピルアセチル尿素 120mg, 無水カフェイン 240mg, ビスベンチアミン 25mg, カンゾウ末 500mg	血管浮腫	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	アナフィラキシー反応	回復	1	不明	指定第二類
	ステイーブンス・ジョンソン症候群	回復	1	不明	指定第二類
	胃腸出血	軽快	1	店頭販売	指定第二類
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	アナフィラキシー様反応	回復	1	不明	指定第二類
	各種物質毒性	軽快	1	不明	指定第二類
2 錠中 イブプロフェン 150mg, 酸化マグネシウム 100mg, アリルイソプロピルアセチル尿素 60mg, 無水カフェイン 80mg	アナフィラキシー反応	軽快	1	不明	指定第二類
	尿細管間質性腎炎	軽快	1	不明	指定第二類
3 包 (2.352g) 中 アセトアミノフェン 690mg, エテンザミド 690mg, カフェイン 225mg, シャクヤクエキス 60mg (芍薬 600mg), メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 450mg	中毒性皮疹	回復	1	不明	指定第二類
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)	血管浮腫	不明	1	不明	第一類
1 カプセル中 イブプロフェン 150mg	アナフィラキシー反応	回復	1	不明	指定第二類
1 カプセル中 イブプロフェン 200mg	アナフィラキシー反応	回復	1	不明	指定第二類
1 錠中 イソプロピルアンチピリン 75mg, アセトアミノフェン 125mg, アリルイソプロピルアセチル尿素 30mg, 無水カフェイン 25mg	肝障害	軽快	1	不明	指定第二類

1錠中 イブプロフェン65mg, アセトアミノフェン65mg, 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	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
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)	腎障害	不明	1	不明	第一類
1錠中 ロキソプロフェンナトリウム水和物 68.1mg (ロキソプロフェンナトリウムとして60mg)	中毒性表皮壊死融解症	後遺症あり	1	店頭販売	第一類
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-HT) 100mg	アナフィラキシー反応		1	不明	指定第二類
	スティーブンス・ジョンソン症候群	不明	1	不明	
1錠中 エテンザミド200mg, アセトアミノフェン80mg, アリルイソプロピルアセチル尿素30mg, 無水カフェイン40mg	肝機能異常	軽快	1	不明	指定第二類
	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	軽快	1	不明	
	尿細管間質性腎炎	軽快	1	不明	
1日量(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, 酸化マグネシウム300mg	アナフィラキシーショック	回復	1	配置販売	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	薬疹	回復	1	不明	指定第二類
	薬疹	不明	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
	眼瞼下垂	回復	1	不明	
	両眼球運動障害	後遺症あり	1	不明	
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	アナフィラキシー反応	不明	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1g, アリルイソプロピルアセチル尿素120mg, 無水カフェイン200mg, ベンフォチアミン10mg	スティーブンス・ジョンソン症候群	回復	1	配置販売	指定第二类
6錠中 アセトアミノフェン800mg, エテンザミド900mg, プロモバレリル尿素600mg, 無水カフェイン150mg	腎障害	軽快	1	不明	指定第二类
	発疹	軽快	1	不明	
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)	中毒性表皮壊死融解症	回復	1	不明	第一類
	尿細管間質性腎炎	軽快	1	不明	
1カプセル中 イブプロフェン150mg	アナフィラキシー反応	回復	1	不明	指定第二类
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	肝機能異常	死亡	1	不明	指定第二类
	薬疹	不明	1	不明	
1錠中 イブプロフェン65mg, アセトアミノフェン65mg, 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	スティーブンス・ジョンソン症候群	回復	1	不明	指定第二类
	固定薬疹	回復	1	不明	
	腎障害	不明	1	不明	
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)	メレナ	不明	1	不明	第一類
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)	胃腸出血	軽快	1	店頭販売	第一類
	消化管穿孔	軽快	1	店頭販売	
1錠中アセトアミノフェン300mg	スティーブンス・ジョンソン症候群	軽快	1	不明	第二类
1包(1.2g)中アセトアミノフェン300mg, エテンザミド350mg, 無水カフェイン50mg, プロムワレリル尿素200mg	肝機能異常	軽快	1	店頭販売	指定第二类

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	尿細管間質性腎炎	未回復	1	店頭販売	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	薬疹	不明	1	不明	指定第二類
2錠中アセトアミノフェン300mg, エテンザミド160mg, カフェイン70mg	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
2錠中イブプロフェン144mg, エテンザミド84mg, プロモバレリル尿素200mg, 無水カフェイン50mg	スティーブンス・ジョンソン症候群	不明	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	多形紅斑	不明	1	不明	指定第二類
	薬物性肝障害	不明	1	不明	
2錠中イブプロフェン200mg, アリルイソプロピルアセチル尿素60mg, 無水カフェイン80mg	アナフィラキシーショック	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
	代謝性アシドーシス	不明	1	不明	
1錠中 イブプロフェン65mg, アセトアミノフェン65mg, 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	固定薬疹	回復	1	不明	指定第二類
1錠中 エテンザミド200mg, アセトアミノフェン80mg, アリルイソプロピルアセチル尿素30mg, 無水カフェイン40mg	腎障害	不明	1	不明	指定第二類
	薬物依存	不明	1	不明	
	肝障害	軽快	1	不明	第一類

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)	出血性胃潰瘍	軽快	1	不明	
	腸管狭窄	回復	1	不明	
1錠中アセトアミノフェン 33mg	アナフィラキシーショック	不明	1	不明	第二類
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)	小腸潰瘍	不明	1	不明	第一類
	中毒性表皮壊死融解症	軽快	1	不明	
1日量 (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	倦怠感	不明	1	店頭販売	指定第二類
	薬疹	不明	1		
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	肝障害	軽快	1	記載なし	指定第二類
	交通事故	死亡	1	店頭販売	
	薬物依存	未回復	1	不明	
2錠中イブプロフェン150mg	スティーブンス・ジョンソン症候群	回復	1	店頭販売	指定第二類
2錠中イブプロフェン150mg, 酸化マグネシウム100mg, アリルイソプロピルアセチル尿素60mg, 無水カフェイン80mg	血小板数減少	回復	1	不明	指定第二類
4錠 (1日最大服用量) 中エテンザミド 1,000mg, アセトアミノフェン 600mg, プロモバレリル尿素 400mg, 無水カフェイン 52mg, ジベンゾイルチアミン (塩酸チアミン誘導体) 20mg	各種物質毒性	不明	1	不明	指定第二類
	臨床検査干渉	不明	1	不明	
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)	固定薬疹	回復	1	配置販売	指定第二類
総合感冒剤	角膜びらん	軽快	1	店頭販売	指定第二類

	12錠中 アセトアミノフェン 780mg, 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, d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 3.5mg, 無水カフェイン 75mg, カンゾウエキス 337.5mg (甘草 1350mg), キキョウエキス 135mg (桔梗 540mg), 地竜エキス散 200mg (地竜 400mg)	眼充血	軽快	1	店頭販売	指定第二類
		眼痛	軽快	1	店頭販売	指定第二類
		結膜びらん	軽快	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	アナフィラキシー反応	回復	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	軽快	1	不明	指定第二類
		口腔内潰瘍形成	回復	1	不明	指定第二類
		心不全	回復	1	不明	指定第二類
		全身性皮疹	回復	1	不明	指定第二類
		肺炎	回復	1	不明	指定第二類
		薬疹	不明	1	店頭販売	指定第二類
総合感冒剤	1包(1.2g)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, dl-メチルエフェドリン塩酸塩 20mg, 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	アナフィラキシー反応	回復	1	不明	指定第二類
	1包(1.2g)中塩酸ブロムヘキシン 4mg, リゾチーム塩酸塩 30mg(力価), アセトアミノフェン 300mg,	肝機能検査異常	回復	1	不明	指定第二類

マレイン酸カルビノキサミン2.5mg, 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, ノスカピン16mg, 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	回復	1	不明	指定第二類
3錠中 イブプロフェン 150mg, アンブロキソール塩酸塩 15mg, 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, クロルフェニラミンマレイン酸塩 2.5mg, 無水カフェイン 25mg, チアミン硝酸物 8mg, リボフラビン 4mg, アスコルビン酸 166.7mg	スティーブンス・ジョンソン症候群	未回復	1	不明	指定第二類
3錠中 アセトアミノフェン 300mg, グアヤコールスルホン酸カリウム 83.33mg, デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物 16mg	呼吸困難	軽快	1	不明	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	指定第二類
3錠中イブプロフェン150mg, 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, チアミン硝酸物8mg, リボフラビン4mg	アナフィラキシー反応	軽快	1	不明	指定第二類



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, dl-メチルエフェドリン塩酸塩20mg, 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	多臓器不全	死亡	1	店頭販売	指定第二類
3包(2.1g)中アセトアミノフェン900mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩30mg, 無水カフェイン75mg, カンゾウ末200mg, ケイヒ末200mg, ショウキョウ末100mg	アナフィラキシー反応	回復	1	不明	指定第二類
3包(3.6g)中アセトアミノフェン600mg, エテンザミド500mg, d-クロルフェニラミンマレイン酸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40mg, 無水カフェイン125mg, ベンフォチアミン25mg, カンゾウエキス末714mg(カンゾウ4.998g)	アナフィラキシーショック	回復	1	不明	指定第二類
6カプセル中 アセトアミノフェン500mg、エテンザミド400mg、クロルフェニラミンマレイン酸塩7.5mg、dl-メチルエフェドリン塩酸塩40mg、無水カフェイン120mg	薬疹	回復	1	不明	指定第二類
6カプセル中 アセトアミノフェン770mg, 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16mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩60mg, 無水カフェイン75mg, ビスベンチアミン10mg, リボフラビン6mg, 乾燥水酸化アルミニウムゲル270mg, カンゾウエキス末	急性肝炎	軽快	1	不明	指定第二類

96mg (カンゾウ672mg), ゴオウ3mg, 地竜乾燥エキス54.5mg (ジリュウ420mg)					
6カプセル中メキタジン4mg, アセトアミノフェン900mg, ジヒドロコデインリン酸塩18mg, ノスカピン48mg, 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240mg, 無水カフェイン75mg	中毒性表皮壊死融解症	軽快	1	不明	指定第二類
	薬物性肝障害	軽快	1	不明	指定第二類
6錠イブプロフェン450mg, 塩酸プソイドエフェドリン135mg, 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, 無水カフェイン75mg	薬疹	不明	1	不明	指定第二類
6錠中アセトアミノフェン900mg, ヨウ化イソプロパミド6mg, d-クロルフェニラミンマレイン酸塩3.5mg, トラネキサム酸420mg, 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, リボフラビン12mg, ヘスペリジン90mg	アナフィラキシー反応	回復	1	不明	指定第二類
9錠イブプロフェン450mg, 塩酸プソイドエフェドリン135mg, 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, 無水カフェイン75mg	薬疹	未回復	1	不明	指定第二類
9錠中 イブプロフェン 450mg, クレマスチンフマル酸塩 1.34mg (クレマスチン1mg), 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, リゾチーム塩酸塩 90mg(力価), ブロムヘキシシン塩酸塩 12mg, 無水カフ	スティーブンス・ジョンソン症候群	軽快	1	配置販売	指定第二類

エイン 75mg, ベンフォチアミン 25mg, リボフラビン 12mg, カンゾウ乾 燥エキス 133.93mg (甘草 937.5mg)					
9錠中イブプロフェン450mg, ブロムヘ キシリン塩酸塩12mg, クレマスチンフマ ル酸塩1.34mg (クレマスチンとし て1mg), ジヒドロコデインリン酸塩2 2mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩60 mg, 無水カフェイン75mg	血便排泄	未回復	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2 0mg, グアイフェネシン41.67m g, リゾチーム塩酸塩20mg(力価), マレイン酸カルビノキサミン2.5m g, 無水カフェイン25mg, ビスイブ チアミン8mg, リボフラビン4mg	皮膚粘膜眼症候群	後遺症あり	1	不明	指定第二類
24mL中ジヒドロコデインリン酸塩8 mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩10 mg, アセトアミノフェン300mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩2.5 mg, 無水カフェイン50mg, カンゾ ウエキス332mg(甘草1.66g)	ミオパチー	回復	1	ネット販売	指定第二類
	偽アルドステロン症	回復	1	ネット販売	
6カプセル中アセトアミノフェン900 mg, 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 22.2mg, dl-メチルエフェドリン 塩酸塩42mg, グアヤコールスルホ ン酸カリウム180mg, 無水カフェイ ン120mg, キキョウ乾燥エキス-S 54mg(桔梗540mg), ショウキ ョウ末140mg	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

6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, クレマスチンフマル酸塩1.34mg, フェンジゾ酸クロペラスチン84mg, ノスカピン48mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩60mg, セミアルカリプロティナーゼ30mg (力価: 60000単位), 無水カフェイン75mg, チアミン硝化物24mg, リボフラビン12mg, ニンジン乾燥エキス100mg (原生葉換算量1000mg)	薬物性肝障害	不明	1	不明	指定第二類
6カプセル中ゴオウ末3mg, ヘスペリジン90mg, リボフラビン3mg, アセトアミノフェン900mg, 無水カフェイン75mg, クエン酸チペピジン60mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩7.5mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩60mg	アナフィラキシー反応	不明	1	不明	指定第二類
	発疹	不明	1	不明	
6錠イブプロフェン450mg, 塩酸プソイドエフェドリン135mg, 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, 無水カフェイン75mg	尿細管間質性腎炎	未回復	1	不明	指定第二類
6錠中イブプロフェン450mg, 塩酸プソイドエフェドリン135mg, L-カルボシステイン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, 無水カフェイン75mg	肺胞出血	軽快	1	不明	指定第二類
9錠中イブプロフェン450mg, 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, クロルフェニラミンマレイン酸塩7.5mg, 無水カフェイン75mg, チアミン	異常行動	回復	1	不明	指定第二類
	過換気	回復	1	不明	
	筋骨格硬直	回復	1	不明	
	呼吸困難	回復	1	不明	

硝化物 24mg, アスコルビン酸 300mg	落ち着きのなさ	回復	1	不明	
9錠中イブプロフェン 450mg, ブロムヘキシン塩酸塩 12mg, クレマスチンフマル酸塩 1.34mg (クレマスチンとして 1mg), ジヒドロコデインリン酸塩 22mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩 60mg, 無水カフェイン 75mg	スティーブンス・ジョンソン症候群	軽快	1	不明	指定第二類
9錠中クレマスチンフマル酸塩 1.34mg, リゾチーム塩酸塩 (リゾチームとして) 60mg (力価), アセトアミノフェン 900mg, ジヒドロコデインリン酸塩 24mg, ノスカピン 36mg, 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 240mg, 無水カフェイン 75mg, ペンフォチアミン (ビタミンB1誘導体) 24mg	横紋筋融解症	回復	1	不明	指定第二類
9錠中イブプロフェン 450mg, アンブロキシール塩酸塩 45mg, 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, ヨウ化イソプロパミド 6mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩 7.5mg, 無水カフェイン 75mg, アスコルビン酸 (ビタミンC) 300mg, チアミン硝化物 (ビタミンB1硝酸塩) 24mg	丘疹性皮疹	回復	1	不明	指定第二類
	紫斑	回復	1	不明	
	粘膜潰瘍	回復	1	不明	
3錠中ブロムヘキシン塩酸塩 4mg, 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, アセトアミノフェン 300mg, 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	軽快	1	不明	指定第二類

6錠中イブプロフェン360mg, アセトアミノフェン180mg, d-クロルフェニラミンマレイン酸塩3.5mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩60mg, ジヒドロコデインリン酸塩24mg, 無水カフェイン75mg, アスコルビン酸カルシウム500mg, ヘスペリジン90mg	中毒性表皮壊死融解症	不明	1	店頭販売	指定第二類
	薬物性肝障害	未回復	1	不明	
60mL中アセトアミノフェン300mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩20mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩2.5mg, ナンテンジツ流エキス0.8mL (南天実800mg)	痙攣発作	回復	1	不明	指定第二類
6錠中イブプロフェン450mg, ベラドンナ総アルカロイド0.3mg, クレマスチンフマル酸塩1.34mg, ブロムヘキシシン塩酸塩12mg, 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, ベンフォチアミン (ビタミンB1誘導体) 25mg, リボフラビン (ビタミンB2) 12mg	スティーブンス・ジョンソン症候群	軽快	1	不明	指定第二類
4カプセル中イブプロフェン400mg, 無水カフェイン75mg, ヨウ化イソプロパミド5mg, d-クロルフェニラミンマレイン酸塩3.5mg, デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物48mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩60mg	排尿困難	不明	1	不明	指定第二類
1包 (0.96g) 中アンブロキシソール塩酸塩15mg, L-カルボシステイン250mg, ジヒドロコデインリン酸塩8mg, アセトアミノフェン300mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩2.5mg, リボフラビン4mg	肝機能異常	軽快	1	不明	指定第二類
	全身紅斑	軽快	1	不明	
	薬疹	軽快	1	不明	

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	軽快	1	不明	指定第二類
	意識変容状態	回復	1	不明	
	偽アルドステロン症	軽快	1	不明	
	発疹	軽快	1	不明	
	薬疹	軽快	1	不明	
1包(1.3g)中イブプロフェン150mg, ヨウ化イソプロパミド2mg, 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, クロルフェニラミンマレイン酸塩2.5mg, 無水カフェイン25mg, チアミン硝酸塩(ビタミンB1硝酸塩)8mg, アスコルビン酸(ビタミンC)100mg	尿細管間質性腎炎	軽快	1	不明	指定第二類
2錠中 アンブロキシソール塩酸塩15mg、L-カルボシステイン250mg、ジヒドロコデインリン酸塩8mg、アセトアミノフェン300mg、クロルフェニラミンマレイン酸塩2.5mg、リボフラビン4mg	薬疹	回復	1	不明	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	軽快	1	不明	指定第二類
	肝機能異常	未回復	1	不明	
	薬疹	未回復	1	不明	
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	肝機能異常	回復	1	配置販売	指定第二類

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, ペンフォ 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)	肺障害	軽快	1	不明	
	腹痛	回復	1	配置販売	
3包(4.8g)中ジリュウエキス散 - N 210mg (地竜420mg), カ ンゾウエキス末140mg (甘草980 mg), キキョウ乾燥エキス末200m g (桔梗1000mg), アセトアミノフ エン774mg, リン酸ジヒドロコデイ ン12mg, dl-メチルエフェドリン 塩酸塩45mg, グアヤコールスルホン 酸カリウム200mg, クロルフェニラ ミンマレイン酸塩7.5mg, 無水カフ ェイン112.5mg	間質性肺疾患	軽快	1	不明	指定第二類
3包中アセトアミノフェン 600mg, エテン ザミド 500mg, クロルフェニラミンマ レイン酸塩 7.5mg, デキストロメトルファ ン臭化水素酸塩水和物 48mg, dl-メチル エフェドリン塩酸塩 30mg, 無水カフェ イン 150mg, ゴオウ 2mg, リボフラビン 2mg, ニンジン末 150mg, ヘスペリジン 30mg, ニンジン末 150mg,	腎障害	不明	1	不明	指定第二類
	多形紅斑	不明	1	不明	
3包中柴胡桂枝湯エキス840mg (サ イコ1g, ハンゲ0.8g, ケイシ, シ ャクヤク各0.6g, オウゴン, ニンジ ン, タイソウ, カンゾウ各0.4g, シ ョウキョウ0.2g), エテンザミド7 50mg, アセトアミノフェン450m g, 無水カフェイン150mg, dl- 塩酸メチルエフェドリン30mg, ノス カピン30mg, クロルフェニラミンマ	薬物性肝障害	不明	1	不明	指定第二類



レイン酸塩7.5mg, ヘスペリジン末90mg					
3本(1日量:90m)中葛根湯エキス8300mg(カッコン8.0g、マオウ4.0g、ケイヒ3.0g、シャクヤク3.0g、タイソウ4.0g、ショウキョウ1.0g、カンゾウ2.0g 上記生薬より製した軟エキス)	スティーブンス・ジョンソン症候群	軽快	1	店頭販売	第二類
3本包中麻黄湯エキス900mg(マオウ0.8g、キョウニン0.8g、ケイヒ0.6g、カンゾウ0.4gの煎液より製したエキス), アセトアミノフェン720mg, ジヒドロコデインリン酸塩24mg, ノスカピン48mg, グアイフェネシン135mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩7.5mg, 無水カフェイン75mg, リボフラビン(ビタミンB2)6mg, アスコルビン酸カルシウム(ビタミンCカルシウム塩)500mg	意識変容状態	軽快	1	不明	指定第二類
4カプセル中アセトアミノフェン900mg, 無水カフェイン75mg, デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物48mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩40mg, ブロムヘキシソリン塩酸塩8mg, d-クロルフェニラミンマレイン酸塩3.5mg	低体温	軽快	1	不明	第二類
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	スティーブンス・ジョンソン症候群	回復	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	回復	1	不明	

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	薬物過敏症	回復	1	不明	
6カプセル中 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22.2mg, 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240mg, 無水カフェイン75mg, リゾチーム塩酸塩60mg (力価), チアミン硝酸塩24mg, リボフラビン12mg, ゴオウ4mg	スティーブンス・ジョンソン症候群	不明	1	配置販売	指定第二類
6カプセル中アセトアミノフェン540mg, エテンザミド400mg, 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16mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩50mg, 無水カフェイン75mg, ゴオウ3mg, ジリュウエキス散200mg (地竜400mg)	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
6カプセル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, dl-メチルエフェドリン塩酸塩60mg, 無水カフェイン50mg, リゾチーム塩酸塩90mg (力価), フルスルチアミン塩酸塩6mg, ゴオウ末3mg	皮膚粘膜眼症候群	不明	1	不明	指定第二類
6カプセル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, チペピジンヒベンズ酸塩75mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩60mg, 無水カフェイン75mg, ベンフォチアミン25mg, リボフラビン12mg, ゴオウ6mg, ニンジン乾燥エキス75mg (人参1050mg)	多形紅斑	回復	1	配置販売	指定第二類

6錠中アセトアミノフェン900mg, ヨウ化イソプロパミド6mg, d-クロルフェニラミンマレイン酸塩3.5mg, トラネキサム酸420mg, 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, ヘスペリジン90mg	アナフィラキシーショック	回復	1	不明	指定第二類
	アナフィラキシー反応	回復	1	不明	
	呼吸不全	不明	1	店頭販売	
6錠中アセトアミノフェン900mg, ヨウ化イソプロパミド6mg, d-クロルフェニラミンマレイン酸塩3.5mg, トラネキサム酸420mg, 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, リボフラビン12mg, ヘスペリジン90mg	スティーブンス・ジョンソン症候群	軽快	1	不明	指定第二類
6錠中イブプロフェン360mg, アセトアミノフェン180mg, d-クロルフェニラミンマレイン酸塩3.5mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩60mg, ジヒドロコデインリン酸塩24mg, 無水カフェイン75mg, アスコルビン酸カルシウム500mg, ヘスペリジン90mg	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
6錠中トラネキサム酸750mg, イブプロフェン450mg, クレマスチンフマル酸塩1.34mg (クレマスチンとして1mg), ブロムヘキシン塩酸塩12mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩60mg, ジヒドロコデインリン酸塩24mg, チアミン硝酸塩(ビタミンB1硝酸塩)25mg, リボフラビン(ビタミンB2)12mg	スティーブンス・ジョンソン症候群	軽快	1	不明	指定第二類

9錠中 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, デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物 48mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩 60mg, ヘスペリジン 45mg, カンゾウエキス 187.5mg (カンゾウ750mgに相当), ショウキョウ末 150mg, 無水カフェイン 75mg	肝機能異常	回復	1	不明	指定第二類
9錠中 イブプロフェン 450mg, クレマスチンフマル酸塩 1.34mg (クレマスチン1mg), 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, リゾチーム塩酸塩 90mg(力価), ブロムヘキシシン塩酸塩 12mg, 無水カフェイン 75mg, ベンフォチアミン 25mg, リボフラビン 12mg, カンゾウ乾燥エキス 133.93mg (甘草 937.5mg)	スティーブンス・ジョンソン症候群	軽快	1	配置販売	指定第二類
9錠中アセトアミノフェン450mg, エテンザミド750mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩7.5mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩60mg, 無水カフェイン75mg, L-アスコルビン酸ナトリウム168.7mg (アスコルビン酸150mg)	薬疹	回復	1	店頭販売	指定第二類
9錠中アセトアミノフェン900mg, d-クロルフェニラミンマレイン酸塩3.5mg, デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物48mg, ノスカピン48mg, ナンテンジツ乾燥エキス100mg (南天実1000mg), カンゾウエキス末72mg (甘草504mg), グアヤコールスルホン酸カリウム250mg, 無水カフェイン75mg	急性肝炎	回復	1	不明	第二類

9錠中イブプロフェン450mg, ブロムヘキシン塩酸塩12mg, クレマスチンフマル酸塩1.34mg (クレマスチン1mg), ジヒドロコデインリン酸塩22mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩60mg, 無水カフェイン75mg	意識レベルの低下	回復	1	不明	指定第二類
9錠中クレマスチンフマル酸塩 1.34mg (クレマスチンとして1mg), ベラドンナ総アルカロイド 0.3mg, ブロムヘキシン塩酸塩 12mg, トラネキサム酸 420mg, アセトアミノフェン900mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩60mg, ジヒドロコデインリン酸塩 24mg, 無水カフェイン 60mg, ペンフォチアミン (ビタミンB1誘導体) 24mg	アナフィラキシー反応	回復	1	不明	指定第二類
9錠中クレマスチンフマル酸塩1.34mg, リゾチーム塩酸塩 (リゾチームとして) 60mg (力価), アセトアミノフェン900mg, ジヒドロコデインリン酸塩24mg, ノスカピン36mg, 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240mg, 無水カフェイン75mg, ペンフォチアミン (ビタミンB1誘導体) 24mg	アナフィラキシーショック	回復	1	不明	指定第二類
12錠中アセトアミノフェン600mg, dl-塩酸メチルエフェドリン40mg, ジヒドロコデインリン酸塩16mg, グアヤコールスルホン酸カリウム160mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩4.8mg, 無水カフェイン50mg	意識レベルの低下	回復	1	不明	指定第二類

1日量6カプセル中アセトアミノフェン780mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩7.5mg, ノスカピン48mg, 無水カフェイン90mg, 地竜エキス散N 200mg (地竜400mg), ゴオウ3mg	中毒性表皮壊死融解症	軽快	1	記載なし	第二類
1包(0.96g)中グアイフェネシン 60mg, 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, アセトアミノフェン 300mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩 2.5mg, 無水カフェイン 25mg, リボフラビン (ビタミンB2) 4mg	スティーブンス・ジョンソン症候群	軽快	1	不明	指定第二類
1包(1.2g)中ブロムヘキシン塩酸塩 4mg, 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, アセトアミノフェン 300mg, 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	多形紅斑	回復	1	不明	指定第二類
1包(2.0g)中葛根湯加桔梗エキス1000mg (カツコン0.53g, マオウ0.27g, ケイヒ0.2g, シャクヤク0.2g, タイソウ0.27g, ショウキョウ0.07g, カンゾウ0.13g, キキョウ0.27gの煎液より製したエキス), アセトアミノフェン240mg, ジヒドロコデインリン酸塩5mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩2.5mg, 無水カフェイン25mg	てんかん	回復	1	店頭販売	指定第二類
3錠中 グアイフェネシン60mg, 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, アセトアミノフェン300mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩2.5mg, 無水カフェイン25mg, リボフラビン (ビタミンB2) 4mg	薬疹	回復	1	不明	指定第二類

3錠中 ブロムヘキシシン塩酸塩 4mg, 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, アセトアミノフェン 300mg, 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	軽快	1	店頭販売	指定第二類
3錠中アセトアミノフェン 300mg, ブロムヘキシシン塩酸塩 4mg, 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, 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	アナフィラキシー反応	軽快	1	不明	指定第二類
	スティーブンス・ジョンソン症候群	軽快	1	不明	指定第二類
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, ペンフォチアミン 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)	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
4カプセル中イソプロピルアンチピリン(ピリン系) 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	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
6カプセル中 アセトアミノフェン 900mg, ベラドンナ総アルカロイド 0.3mg, ジフェニルピラリン塩酸塩 4mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩 60mg, ジ	アナフィラキシー反応	回復	1	記載なし	指定第二類

ヒドロコデインリン酸塩 24mg, ノスカピン塩酸塩水和物 48mg, グアイフェネシン 150mg, 無水カフェイン 75mg					
6カプセル中 イブプロフェン450mg, アンブロキソール塩酸塩 45mg, 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, 無水カフェイン 40mg	スティーブンス・ジョンソン症候群	未回復	1	店頭販売	指定第二類
6カプセル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, dl-メチルエフェドリン塩酸塩 60mg, 無水カフェイン 50mg, リゾチーム塩酸塩 90mg (力価), フルスルチアミン塩酸塩 6mg, ゴオウ末 3mg	薬疹	不明	1	店頭販売	指定第二類
6カプセル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, チペピジンヒベンズ酸塩 75mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩 60mg, 無水カフェイン 75mg, ベンフォチアミン 25mg, リボフラビン 12mg, ゴオウ 6mg, ニンジン乾燥エキス 75mg (人参 1050mg)	アナフィラキシー反応	回復	1	配置販売	第二類
	薬物性肝障害	回復	1	配置販売	
6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, クレマスチンフマル酸塩 1.34mg, フェンジゾ酸クロペラスチン 84mg, ノスカピン 48mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩 60mg, セミアルカリプロティナーゼ 30mg (力価: 60000単位), 無水カフェイン 75mg, チアミン硝化物 24mg, リボフラビン 12mg, ニンジン(人参)乾燥エキス 100mg (原生薬換算量 1000mg)	中毒性表皮壊死融解症	軽快	1	不明	指定第二類



6錠イブプロフェン 450mg, 塩酸プソイドエフェドリン 135mg, 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, 無水カフェイン 75mg	間質性肺疾患	未回復	1	不明	指定第二類
	薬疹	不明	1	記載なし	
6錠中アセトアミノフェン 900mg, ヨウ化イソプロパミド 6mg, d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 3.5mg, トラネキサム酸 420mg, リン酸ジヒドロコデイン 24mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩 60mg, 無水カフェイン 75mg, ヘスペリジン 90mg	混合型肝損傷	不明	1	不明	指定第二類
	中毒性表皮壊死融解症	軽快	1	不明	
9錠イブプロフェン 450mg, 塩酸プソイドエフェドリン 135mg, 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, 無水カフェイン 75mg	間質性肺疾患	未回復	1	不明	指定第二類
	薬疹	不明	1	店頭販売	
9錠中 イブプロフェン 450mg, クレマスチンフマル酸塩 1.34mg (クレマスチン 1mg), 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, リゾチーム塩酸塩 90mg (力価), ブロムヘキシン塩酸塩 12mg, 無水カフェイン 75mg, ベンフォチアミン 25mg, リボフラビン 12mg, カンゾウ乾燥エキス 133.93mg (甘草 937.5mg)	急性肝炎	回復	1	配置販売	指定第二類
9錠中, イブプロフェン 450mg, アンブロキソール塩酸塩 45mg, 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, ヨウ化イソプロパミド 6mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩 7.5mg, 無水カフェイン 75mg, アスコルビン酸 (ビタミンC) 300mg, チアミン硝酸塩 (ビタミンB1 硝酸塩) 24mg	喘息	未回復	1	店頭販売	指定第二類
9錠中イブプロフェン 450mg, ブロムヘキシン塩酸塩 12mg, クレマスチンフマル酸塩 1.34mg (クレマスチンとして 1mg), ジヒドロコデインリン酸塩 24mg, 無水カフェイン 75mg	アナフィラキシー様反応	不明	1	記載なし	指定第二類

	2mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩 60mg, 無水カフェイン 75mg					
	9錠中クレマスチンフマル酸塩 1.34mg (クレマスチンとして1mg), ベラドンナ総アルカロイド 0.3mg, ブロムヘキシシン塩酸塩 12mg, トラネキサム酸 420mg, アセトアミノフェン 900mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩 60mg, ジヒドロコデインリン酸塩 24mg, 無水カフェイン 60mg, ベンフォチアミン (ビタミンB1誘導体) 24mg	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
	9錠中クレマスチンフマル酸塩 1.34mg, リゾチーム塩酸塩 60mg (リゾチームとして) (力価), アセトアミノフェン 900mg, ジヒドロコデインリン酸塩 24mg, ノスカピン 36mg, 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 240mg, 無水カフェイン 75mg, ベンフォチアミン (ビタミンB1誘導体) 24mg	多形紅斑	回復	1	不明	指定第二類
	アセトアミノフェン 300mg	多形紅斑	不明	1	記載なし	第二類
眼科用剤	1ml中 クロモグリク酸ナトリウム 10mg、クロルフェニラミンマレイン酸塩 0.15mg、プラノプロフェン 0.5mg	アナフィラキシーショック	回復	1	不明	第二類
	12ml中 スルファメトキサゾール 4%, クロルフェニラミンマレイン酸塩 0.03%, グリチルリチン酸二カリウム 0.25%, アミノエチルスルホン酸 (タウリン) 0.5%	アナフィラキシー反応	軽快	1	不明	第二類
		咽頭浮腫	回復	1	不明	第二類医薬品

	15ml 中ジフェンヒドラミン塩酸塩 4.5mg、ナファゾリン塩酸塩 0.3mg、グリチルリチン酸二カリウム 18mg、L-アスパラギン酸マグネシウム・カリウム 300mg、コンドロイチン硫酸エステルナトリウム 7.5mg	低酸素症	回復	1	不明	
		喘鳴	回復	1	不明	
耳鼻科用剤	4カプセル中 pseudoephedrine hydrochloride 120mg, pseudoephedrine hydrochloride 0.4mg, chlorpheniramine maleate 8mg, menthyl salicylate 40mg (menthyl salicylate 400mg), anhydrous caffeine 100mg	発熱	回復	1	不明	指定第二類
	3錠 (大人1日量) 中 d-chlorpheniramine maleate 6mg, pseudoephedrine hydrochloride 180mg, pseudoephedrine hydrochloride 0.4mg, menthyl salicylate 60mg, anhydrous caffeine 120mg	ショック	回復	1	不明	指定第二類
		意識変容状態	回復	1	不明	
	2カプセル中 pseudoephedrine hydrochloride 60mg, carbinoxamine maleate 6mg, pseudoephedrine hydrochloride 0.2mg, anhydrous caffeine 50mg	急性腎盂腎炎	回復	1	店頭販売	第二類
		多形紅斑	回復	1	不明	
	4カプセル中 pseudoephedrine hydrochloride 120mg, chlorpheniramine maleate 8mg, anhydrous caffeine 100mg, rizatriptan maleate 60mg (力価), pseudoephedrine hydrochloride 0.4mg	スティーブンス・ジョンソン症候群	未回復	1	店頭販売	第二類
6錠中 d-chlorpheniramine maleate 6mg, pseudoephedrine hydrochloride 0.4mg, pseudoephedrine hydrochloride 150mg, anhydrous caffeine 120mg, menthyl salicylate 40mg	薬疹	不明	1	店頭販売	指定第二類	
鎮咳剤	2カプセル中 dexchlorpheniramine maleate 60mg, dextromethorphan hydrobromide 60mg, dextromethorphan hydrobromide 60mg, dextromethorphan hydrobromide 60mg	呼吸困難	回復	1	不明	第二類

	リン200mg, リゾチーム塩酸塩40mg(力価)					
鎮咳去たん剤	2カプセル中ブロムヘキシン塩酸塩4mg, ジヒドロコデインリン酸塩10mg, ノスカピン20mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩25mg, マレイン酸カルビノキサミン4mg, 無水カフェイン50mg	アナフィラキシー反応	回復	1	不明	指定第二類
	12錠中L-カルボシステイン750mg, ジヒドロコデインリン酸塩30mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩75mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩12mg	薬物依存	不明	1	不明	指定第二類
	1包(1g)中メトキシフェナミン塩酸塩50mg, ノスカピン20mg, カンゾウ粗エキス66mg(カンゾウ330mg), グアヤコールスルホン酸カリウム90mg, 無水カフェイン50mg, マレイン酸カルビノキサミン4mg	薬物性肝障害	軽快	1	不明	第二類
	48mL中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, グアヤコールスルホン酸カリウム72mg, ジフェンヒドラミン塩酸塩24mg, ナンテンジツエキス145.45mg(ナンテンジツ800mg), キキョウ流エキス0.16mL(キキョウ160mg)	痙攣発作	軽快	1	不明	指定第二類
	12錠中 コデインリン酸塩水和物50mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩75mg, リゾチーム塩酸塩60mg(力価), クロルフェニラミンマレイン酸塩12mg, 無水カフェイン60mg, セネガ乾燥エキス89.82mg(セネガ1500mg)	全身性浮腫	回復	1	記載なし	指定第二類

	12錠中ジヒドロコデインリン酸塩30mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩50mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩8mg, 無水カフェイン90mg	薬物依存	未回復	1	不明	指定第二類
	3包(1包1200mg)中ジヒドロコデインリン酸塩30mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩9mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩60mg, 無水カフェイン90mg, リゾチーム塩酸塩60mg(力価), セネガ末300mg	アナフィラキシー反応	軽快	1	不明	指定第二類
	6錠中 L-カルボシステイン750mg, ジヒドロコデインリン酸塩30mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩75mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩12mg	アナフィラキシー反応	回復	1	店頭販売	指定第二類
	9錠中ジヒドロコデインリン酸塩30mg, dl-メチルエフェドリン塩酸塩75mg, ノスカピン60mg, ブロムヘキシン塩酸塩12mg, トラネキサム酸420mg	アフタ性潰瘍	未回復	1	不明	指定第二類
		紅斑性皮疹	未回復	1	不明	指定第二類
健胃消化剤	3包中 L-グルタミン 405mg, アルジオキサ 150mg, カンゾウ末 225mg, ケイヒ末 435mg, ニンジン末 225mg, 炭酸水素ナトリウム 1200mg, 炭酸マグネシウム 690mg, 沈降炭酸カルシウム 360mg, メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 240mg, ロートエキス 30mg, ビオチン アスターゼ 2000 90mg, プロザイム 615mg, リパーゼ AP6 60mg	アナフィラキシーショック	軽快	1	不明	第二類
消化性潰瘍用剤	1錠中 ファモチジン 10mg	急性膵炎	軽快	1	不明	第一類

その他の呼吸器官用薬	6錠中トラネキサム酸750mg, カンゾウ乾燥エキス198mg (原生薬として990mg), ピリドキシン塩酸塩 (ビタミンB6) 50mg, リボフラビン (ビタミンB2) 12mg, L-アスコルビン酸ナトリウム (ビタミンCナトリウム) 500mg	アナフィラキシーショック	回復	1	不明	第三類
	6錠中トラネキサム酸750mg、カンゾウ乾燥エキス198mg (原生薬として990mg)、ピリドキシン塩酸塩 (ビタミンB6) 50mg、リボフラビン (ビタミンB2) 12mg、L-アスコルビン酸ナトリウム (ビタミンCナトリウム) 500mg	薬疹	不明	1	店頭販売	第三類
健胃消化剤	1包 (3g) 中ガジュツ末2500mg, 真昆布末100mg	アナフィラキシー反応	回復	1	不明	第二類
下剤、浣腸剤	1個 (2.6g) 中炭酸水素ナトリウム 0.5g, 無水リン酸二水素ナトリウム 0.68g	腹痛	回復	1	店頭販売	第三類
	1個 (30g) 中グリセリン15g	直腸穿孔	軽快	1	不明	第二類
	1錠中ピサコジル5mg, センノサイドカルシウム13.33mg (センノシドA・Bとして5.27mg)	虚血性大腸炎	不明	1	店頭販売	指定第二類
	4錠中大黄甘草湯エキス散800mg (ダイオウ1,067mg、カンゾウ267mgより抽出)	血圧上昇	未回復	1	不明	第二類
		頭痛	回復	1	不明	
		尿細管間質性腎炎	軽快	1	不明	
浮動性めまい		回復	1	不明		
1錠中ピサコジル5mg, センノサイドカルシウム13.33mg (センノシドA・Bとして5.27mg)	卵巣癌	不明	1	不明	指定第二類	

	4錠中大黄甘草湯エキス散(金匱要略, 26.7%量)800mg(ダイオウ1067mg、カンゾウ267mgより抽出)	低カリウム血症	回復	1	不明	第二類
複合胃腸剤	3包中(1日量)ピレンゼピン塩酸塩水和物<M1ブロッカー>47.1mg(ピレンゼピン塩酸塩無水物として45mg),メタケイ酸アルミン酸マグネシウム900mg,炭酸水素ナトリウム1200mg,ビオチアスターゼ2000 30mg	急性肝不全	未回復	1	店頭販売	第二類
	6錠中メチルメチオニンスルホニウムクロリド150mg、炭酸水素ナトリウム700mg、炭酸マグネシウム250mg、沈降炭酸カルシウム1200mg、ロートエキス3倍散90mg(ロートエキス30mg)、ソヨウ乾燥エキス30mg(蘇葉270mg)、センブリ末30mg、ビオチアスターゼ2000 24mg、リパーゼAP12 15mg	緑内障	不明	1	不明	第二類
	9錠中納豆菌末10mg、ラクトミン(乳酸菌)30mg、ジメチルポリシロキサン84.6mg、センブリ末30mg、ケイヒ末30mg、ウイキョウ末30mg、メチルメチオニンスルホニウムクロリド30mg、沈降炭酸カルシウム300mg、炭酸マグネシウム300mg、パントテン酸カルシウム22.5mg	憩室	不明	1	店頭販売	第三類
	6錠中メチルメチオニンスルホニウムクロリド150mg、炭酸水素ナトリウム700mg、炭酸マグネシウム250mg、沈降炭酸カルシウム1200mg、ロートエキス3倍散90mg(ロートエキス30mg)、ソヨウ乾燥エキス30mg(蘇葉270mg)、センブリ末30mg、ビオチアスターゼ2000 24mg、リパーゼAP12 15mg	尿閉	未回復	1	不明	第二類

6錠中メチルメチオニンスルホニウムクロライド150mg, 水酸化マグネシウム100mg, 炭酸水素ナトリウム900mg, 沈降炭酸カルシウム1200mg, ロートエキス3倍散90mg(ロートエキス30mg), ソウジュツ乾燥エキス50mg(蒼朮500mg), センブリ末30mg, ビオチン2000 24mg, リパーゼAP12 15mg	アナフィラキシー反応	回復	1	不明	第二類
1包(1.2g)中安中散700mg(ケイヒ200mg, エンゴサク, ボレイ各150mg, ウイキョウ75mg, シュクシャ, カンゾウ各50mg, リョウキョウ25mg), 芍薬甘草湯エキス末140mg(シャクヤク, カンゾウ各280mg)	偽アルドステロン症	回復	1	不明	第二類
3包(1包1,400mg)中, ケイ酸アルミン酸マグネシウム1200mg, 炭酸マグネシウム300mg, 炭酸水素ナトリウム750mg, 銅クロロフィリンナトリウム48mg, ロートエキス3倍散90mg, ケイヒ末300mg, ゲンチアナ末50mg, カンゾウ末300mg, センブリ末5mg, チョウジ末20mg, ウイキョウ末40mg, ビオチン2000 25mg, プロザイム30mg, リパーゼ120mg, アルジオキサ200mg, ウルソデオキシコール酸30mg	尿細管間質性腎炎	軽快	1	不明	第二類
6錠中メチルメチオニンスルホニウムクロライド150mg, 炭酸水素ナトリウム700mg, 炭酸マグネシウム250mg, 沈降炭酸カルシウム1200mg, ロートエキス3倍散90mg(ロートエキス30mg), ソヨウ乾燥エキス30mg(蘇葉270mg), センブリ末30mg, ビオチン2000 24mg, リパーゼAP12 15mg	緑内障	未回復	1	記載なし	第二類



	9錠中塩酸ピレンゼピン47.1mg(ピレンゼピン塩酸塩無水物として45mg), 炭酸水素ナトリウム1200mg, メタケイ酸アルミン酸マグネシウム900mg, ビオチン200030mg	網膜剥離	未回復	1	不明	第二類
	9錠中納豆菌末10mg, ラクトミン(乳酸菌)30mg, ジメチルポリシロキサン84.6mg, センブリ末30mg, ケイヒ末30mg, ウイキョウ末30mg, メチルメチオニンスルホニウムクロリド30mg, 沈降炭酸カルシウム300mg, 炭酸マグネシウム300mg, パントテン酸カルシウム22.5mg	肝機能異常	未回復	1	店頭販売	第三類
鎮痛, 鎮痒, 収れん, 消炎剤	膏体100g中 ジクロフェナクナトリウム1g	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	不明	1	不明	第二類
	膏体100g中(1枚あたり膏体量10g) サリチル酸メチル0.7g, dl-カンフル0.7g, l-メントール0.42g	アナフィラキシー反応	回復	1	不明	第三類
痔疾用剤	1個(1.65g)中 ヒドロコルチゾン酢酸エステル5mg, リドカイン60mg, l-メントール9mg, アラントイン10mg, トコフェロール酢酸エステル50mg, クロルヘキシジン塩酸塩5mg	ショック症状	回復	1	店頭販売	指定第二類
化膿性疾患用剤	1g中 オキシテトラサイクリン塩酸塩30mg(力価), ポリミキシンB硫酸塩10000単位	視力障害	未回復	1	不明	第二類
	1g中コリスチン硫酸塩(硫酸コリスマイシン)50,000単位, バシトラシン250単位	スティーブンス・ジョンソン症候群	後遺症あり	1	不明	第二類
	1g中グルコン酸クロルヘキシジン液(20%)10mg	アナフィラキシー反応	回復	1	不明	第二類

	1 g 中コリスチン硫酸塩（硫酸コリスマイシン）50,000単位, バシトラシン250単位	アナフィラキシー反応	回復	1	不明	第二類
外皮用殺菌消毒剤	100mL 中ベンゼトニウム塩化物0.1 g, アラントイン0.2 g, クロルフェニラミンマレイン酸塩0.2 g	皮膚潰瘍	回復	1	不明	第三類
寄生性皮膚疾患用剤	100g 中テルビナフィン塩酸塩1g, クロタミトン5g, グリチルレチン酸0.5g, l-メントール2g, 尿素5g	接触性皮膚炎	軽快	1	不明	指定第二類
毛髪用剤	100mL 中ミノキシジル5g	僧帽弁閉鎖不全症	未回復	1	店頭販売	第一類
		大動脈弁閉鎖不全症	未回復	1	店頭販売	第一類
	100mL 中ミノキシジル1g	動脈炎	回復	1	不明	第一類
	100mL 中ミノキシジル5g	結腸癌	回復	1	店頭販売	第一類
	100mL 中ミノキシジル5.0g, ピリドキシン塩酸塩0.05g, トコフェロール酢酸エステル0.08g, l-メントール0.3g	心筋梗塞	軽快	1	店頭販売	第一類
	100mL 中ミノキシジル1g	乳癌	未回復	1	店頭販売	第一類
	100mL 中ミノキシジル5g	大動脈解離	回復	1	不明	第一類
タンパクアミノ酸製剤	2錠中L-イソロイシン30mg, L-ロイシン34mg, L-リジン塩酸塩37.5mg, L-フェニルアラニン20mg, L-メチオニン30mg, L-トレオニン20mg, L-トリプトファン10mg, L-バリン30mg, L-アルギニン塩酸塩20mg, チアミン硝化物10mg, リボフラビン4mg, ピリドキシン塩酸塩15mg, トコフェロールコハク酸エステルカルシウム5mg, ニコチン酸アミド30mg	肝機能異常	軽快	1	不明	第三類

混合ビタミン剤（ビタミンA・ビタミンD混合製剤を除く）	1瓶（30mL）中絨毛組織加水分解物300.0mg（プラセンタエキスとして1000mg）、チアミン硝酸塩5.0mg、ニコチン酸アミド20.0mg、無水カフェイン50.0mg、ピリドキシン塩酸塩5.0mg	肝機能異常	不明	1	不明	第二類
	3錠中 フルスルチアミン100mg（フルスルチアミン塩酸塩109.16mg）、ピリドキサルリン酸エステル水和物60mg、メコバラミン1500μg、コハク酸d-α-トコフェロール100mg、ガンマ-オリザノール10mg、葉酸1mg	胃腸障害	軽快	1	店頭販売	第三類
		上腹部痛	軽快	1	店頭販売	第三類
	3錠中 フルスルチアミン100mg（フルスルチアミン塩酸塩109.16mg）、ピリドキシン塩酸塩100mg、シアノコバラミン1500μg、トコフェロールコハク酸エステルカルシウム103.58mg（トコフェロールコハク酸エステル100mg）、パントテン酸カルシウム30mg、ガンマ-オリザノール10mg	肝障害	回復	1	不明	第三類
	3錠中メコバラミン1500μg、葉酸5mg、酢酸d-α-トコフェロール100mg、フルスルチアミン塩酸塩109.16mg、ピリドキシン塩酸塩100mg	顔面浮腫	回復	1	不明	第三類
		呼吸困難	回復	1	不明	第三類
	6錠中 アスコルビン酸1000mg、L-システイン240mg、コハク酸d-α-トコフェロール50mg、リボフラビン6mg、ピリドキシン塩酸塩12mg	肝機能異常	回復	1	不明	第三類
その他のビタミン剤	6錠中 コンドロイチン硫酸エステルナトリウム900mg、ビタミンB硫酸塩30mg、ビタミンB6 20mg、シアノコバラミン（ビタミンB12）60μg、ビタミンEコハク酸エステルカルシウム（コハク酸dl-α-トコフェロールとして）50mg（48.2mg）	アナフィラキシーショック	回復	1	店頭販売	第三類

<p>ビタミンB1剤</p>	<p>3錠中 ベンフォチアミン 138.3mg (チアミン塩化物塩酸塩 100mg), オキソアミヂン末 60mg, L-アスパラギン酸マグネシウム・カリウム 300mg, ガンマ-オリザノール 10mg, リボフラビン 12mg, ピリドキシン塩酸塩 50mg, シアノコバラミン 60<math>\mu</math>g, トコフェロールコハク酸エステルカルシウム 51.79mg (dl-<math>\alpha</math>-トコフェロールコハク酸エステル 50mg)</p>	<p>視力低下</p>	<p>未回復</p>	<p>1</p>	<p>不明</p>	<p>第三類</p>
	<p>6錠中 ボウイ乾燥エキス 240.0mg (防已として 3000mg)、コンドロイチン硫酸エステルナトリウム 800.0mg、ベンフォチアミン 41.49mg (チアミン塩化物塩酸塩 (V. B1) として 30.0mg)、シアノコバラミン (V. B12) 60.0<math>\mu</math>g、トコフェロールコハク酸エステルカルシウム 51.79mg (dl-<math>\alpha</math>-トコフェロールコハク酸エステル (V. E) として 50.0mg)</p>	<p>痙攣発作</p>	<p>不明</p>	<p>1</p>	<p>店頭販売</p>	<p>第二類</p>
<p>混合ビタミン剤 (ビタミンA・ビタミンD混合製剤を除く)</p>	<p>3錠中 フルスルチアミン 100mg (フルスルチアミン塩酸塩 109.16mg), ピリドキシン塩酸塩 100mg, シアノコバラミン 1500<math>\mu</math>g, トコフェロールコハク酸エステルカルシウム 103.58mg (dl-<math>\alpha</math>-トコフェロールコハク酸エステル 100mg), パントテン酸カルシウム 30mg, ガンマ-オリザノール 10mg</p>	<p>前立腺癌</p>	<p>不明</p>	<p>1</p>	<p>不明</p>	<p>第三類</p>
<p>ビタミンB1剤</p>	<p>1カプセル中ベンフォチアミン100mg, リボフラビン3mg, ピリドキシン塩酸塩25mg, シアノコバラミン60<math>\mu</math>g, トコフェロールコハク酸エステルカルシウム50mg, ニコチン酸アミド30mg, ガンマ-オリザノール5mg, 加工ダイサン末20mg</p>	<p>出血性食道炎</p>	<p>回復</p>	<p>1</p>	<p>配置販売</p>	<p>第三類</p>

混合ビタミン剤（ビタミンA・ビタミンD混合製剤を除く）	1瓶（100mL）中チアミン硝化物10mg、リボフラビンリン酸エステルナトリウム5mg、ピリドキシン塩酸塩6mg、ニコチン酸アミド20mg、無水カフェイン50mg、アミノエチルスルホン酸（タウリン）3000mg、イカリソウ流エキス0.1mL（イカリソウ100mg）	アナフィラキシーショック	回復	1	不明	第二類
	3錠中 フルスルチアミン100mg（フルスルチアミン塩酸塩109.16mg）、ピリドキサルリン酸エステル水和物60mg、メコバラミン1500μg、コハク酸d-α-トコフェロール100mg、ガンマ-オリザノール10mg、葉酸1mg	アナフィラキシー反応	回復	1	店頭販売	第三類
ビタミンB剤（ビタミンB1剤を除く）	3錠中 ベンフォチアミン138.3mg、ピリドキシン塩酸塩100mg、シアノコバラミン1.5mg、コハク酸d-α-トコフェロール100mg、ガンマ-オリザノール10mg	倦怠感	不明	1	店頭販売	第三類
		薬疹	不明	1	店頭販売	
混合ビタミン剤（ビタミンA・ビタミンD混合製剤を除く）	3錠中メコバラミン1500μg、葉酸5mg、酢酸d-α-トコフェロール100mg、フルスルチアミン塩酸塩109.16mg、ピリドキシン塩酸塩100mg	アナフィラキシー反応	不明	1	店頭販売	第三類
		全身性そう痒症	回復	1	店頭販売	
		息詰まり感	回復	1	店頭販売	
		動悸	回復	1	店頭販売	
		腹部症状	回復	1	店頭販売	
その他の滋養強壮薬	6カプセル中ロクジョウ末1.2g、コウジン乾燥エキス800mg（コウジン3.84g）	子宮平滑筋腫	未回復	1	店頭販売	第三類
		状態悪化	未回復	1	店頭販売	第三類
	1瓶（30mL）中反鼻チンキ100mg、シベットチンキ250mg、ゴオウチンキ250mg、ニンジン乾燥エキス10mg、西洋サンザシエキス3mg、ジオウ乾燥エキス30mg、ローヤルゼリー100mg、ビタミンB1硝酸塩10mg、ビタミンB2リン酸エステル5m	譫妄	軽快	1	不明	第二類

	g, ビタミン B6 10mg, ビタミン B12 50μg, ビタミン E 酢酸エステル 10mg, ニコチン酸アミド 5mg, パンテノール 10mg, コンドロイチン硫酸エステルナトリウム 120mg, 無水カフェイン 50mg					
総合代謝性製剤	2錠中トウキ乾燥エキス 25mg (トウキとして 100mg), エゾウコギ乾燥エキス 14mg (エゾウコギとして 350mg), オウギ乾燥エキス 30mg (オウギとして 240mg), オキソアミゼン末 50mg, L-アルギニン塩酸塩 50mg, チアミン硝酸化物 10mg, リボフラビン 4mg, ピリドキシン塩酸塩 10mg, トコフェロールコハク酸エステルカルシウム 20.7mg (dl-α-トコフェロールコハク酸エステル 20mg), L-アスコルビン酸ナトリウム 112.6mg (L-アスコルビン酸 100mg), 無水カフェイン 50mg	悪心	回復	1	店頭販売	第三類
		感覚鈍麻	回復	1	店頭販売	
		血圧低下	回復	1	店頭販売	
		体温低下	回復	1	店頭販売	
		浮動性めまい	回復	1	店頭販売	
1瓶 (30mL) 中グルクロノラクトン 1000mg, チアミン硝酸化物 10mg, リボフラビンリン酸エステルナトリウム 5mg, ピリドキシン塩酸塩 20mg, ニコチン酸アミド 20mg, イノシトール 50mg, 無水カフェイン 50mg	胆嚢炎	軽快	1	不明	第三類	
1本 (50mL) 中アミノエチルスルホン酸(タウリン) 1500mg, ローヤルゼリー 200mg, ハンピチンキ 0.1mL (反鼻 20mg に相当), サンヤク流エキス-AO. 1mL (山薬 100mg に相当), レマネジン 85550mg (地黄 100mg に相当), チアミン硝酸化物 5mg, リボフラビンリン酸エステルナトリウム	薬疹	軽快	1	不明	第三類	

3mg, ピリドキシン塩酸塩5mg, ニコチン酸アミド20mg, イノシトール50mg, 無水カフェイン50mg					
2錠中 エゾウコギ乾燥エキス 12mg (エゾウコギ300mg), オウギ乾燥エキス 30mg (黄耆240mg), オキソアミチン末 50mg, L-アルギニン塩酸塩 50mg, チアミン硝化物10mg, リボフラビン4mg, ピリドキシン塩酸塩 10mg, トコフェロールコハク酸エステルカルシウム 20.7mg (トコフェロールコハク酸エステル20mg), L-アスコルビン酸ナトリウム 112.6mg (アスコルビン酸100mg), ニコチン酸アミド 25mg, 無水カフェイン 50mg	心筋炎	軽快	1	店頭販売	第三類
	全身紅斑	軽快	1	店頭販売	
1本(50mL)中カンゾウエキス 37.5mg (甘草 150mg), ショウキョウチンキ 0.6mL (生姜 120mg), ケイヒ流エキス 0.3mL (桂皮 300mg), タイソウ軟エキス 70mg (大棗 230mg), シャクヤクエキス 30mg (芍薬 120mg), ジオウエキス-A 150mg (地黄 300mg), トウキ流エキス 0.05mL (当帰 50mg), オウギ流エキス 0.3mL (黄耆 300mg), ニンジンエキス M 90mg (人参 600mg), ムイラプアマエキス-A 15mg (ムイラプアマ 300mg), ハンピチンキ 1.25mL (反鼻 250mg), ブクリョウエキス-A 9.6mg (茯苓 300mg), ロクジョウチンキ 1.08mL (鹿茸 300mg), イカリ草エキス 100mg (淫羊かく 1000mg), タウリン 500mg, リボフラビンリン酸エ	全身性浮腫	回復	1	不明	第二類

	ステルナトリウム 5mg, ピリドキシン塩酸塩 5mg					
抗ヒスタミン剤	9錠中ジフェンヒドラミン塩酸塩 90mg	肝機能異常	未回復	1	不明	第二類
その他のアレルギー用剤	2錠中 フェキソフェナジン塩酸塩 120mg	気道浮腫	不明	1	店頭販売	第一類
	15錠 (3.525g) 中 エキス 1.0g (オウゴン 1.0g, オウバク 0.01g, オウレン 0.01g, カンゾウ 0.25g, サイコ 3.0g, サンシシ 0.5g, ジオウ 1.5g, シャクヤク 1.5g, センキュウ 1.5g, トウキ 1.5g), オウゴン末 0.7g, オウバク末 0.7g, オウレン末 0.1g, サンシシ末 0.5g	急性肝炎	軽快	1	店頭販売	第二類



参考資料2 医療用医薬品添付文書の禁忌、重大な副作用の改訂があった医療用医薬品（合剤を除く）（平成28年以降）

医療用医薬品（単剤）

薬効分類	薬効分類	一般名	商品名の例	抽出項目	改訂内容(2016.2.1～2017.2.25.での改訂)	改訂月日	OTC 製品名
中枢神経系用薬	解熱鎮痛剤	ロキソプロフェナトリウム水和物	ロキソニン錠 60mg/ ロキソニン 細粒10%	重大な副作用	追記 「 <u>小腸・大腸の狭窄・閉塞： 小腸・大腸の潰瘍に伴い、狭窄・閉塞 があらわれることがあるので、観察 を十分に行い、悪心・嘔吐、腹痛、 腹部膨満等の症状が認められた 場合には直ちに投与を中止し、適 切な処置を行うこと。</u> 」	2016年3月23日	エキセドリンLOX (第一類) ロキソニンS (第一類)

参考資料3 平成28年度以降にリスク分類の見直しが行われた製品

平成28年度第3回(2016年5月26日)

製造販売後調査の終了に伴うリスク区分の検討について

○現在第1類医薬品に区分されている以下の製剤について、製造販売後調査の終了に伴いリスク区分の検討を行うもの

No.	成分名	薬効分類	投与経路	販売名 (製造販売業者)	効能・効果	検討する理由
1	イブプロフェン ※1日最大服用量 既存：450mg/日 本剤：600mg/日	解熱鎮痛薬	経口	①ナロンメディカル (大正製薬株式会社) ②リングルアイビー錠α200 (佐藤製薬株式会社)	①○肩こり痛・頭痛・腰痛・関節痛・神経痛・月経痛(生理痛)・咽喉痛・筋肉痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・外傷痛・耳痛・歯痛・抜歯後の疼痛の鎮痛 ○発熱・悪寒時の解熱 ②1) 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛(生理痛)・外傷痛の鎮痛 2) 悪寒・発熱時の解熱	イブプロフェン錠の製造販売後調査の終了
2	フェキソフェナジン塩酸塩	鼻炎用内服薬	経口	アレグラFX (サノフィ株式会社)	花粉、ハウスダスト(室内塵)などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり	フェキソフェナジン塩酸塩錠の製造販売後調査の終了
3	セチリジン塩酸塩	鼻炎用内服薬	経口	ストナリニZ (佐藤製薬株式会社) コンタック鼻炎Z (グラクソ・スミスクライン・コンシューマー・ヘルスケア・ジャパン株式会社)	花粉、ハウスダスト(室内塵)などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり	セチリジン塩酸塩錠の製造販売後調査の終了
4	アシタザノラスト水和物	アレルギー用点眼薬	点眼	アイフリーコーワAL (興和株式会社)	花粉、ハウスダスト(室内塵)などによる次のような目のアレルギー症状の緩和：目のかゆみ、目の充血、なみだ目、異物感(コロコロする感じ)、目のかすみ(目やにの多いときなど)	アシタザノラスト水和物点眼液の製造販売後調査の終了

平成28年度第6回(2016年10月25日)

### 要指導医薬品のリスク評価について

○現在要指導医薬品に指定されている以下の製剤について、製造販売後調査期間の終了見込みに伴い、一般用医薬品としての適切性を確認するためのリスク評価を行うもの

No.	成分名	薬効分類	投与経路	販売名(製造販売されているもの) 〔製造販売業者〕	効能効果	販売開始	特別調査の 収集症例数
1	トラニラスト	アレルギー用 点眼薬	点眼	ロートアルガードブ レテクト〔ロート製 薬株式会社〕	花粉、ハウスダスト(室内 塵)などによる次のような 目のアレルギー症状の緩 和:目の充血,目のかゆみ, 目のかすみ(目やにの多い ときなど),なみだ目,異物 感(コロコロする感じ)	平成26年 1月8日	1,058例 (平成28年1月7日 時点)
2	ペミロラス トカリウム	アレルギー用 点眼薬	点眼	ノアールPガード点 眼液〔佐藤製薬株式 会社〕 ペミラストン AG 点 眼薬〔アルフレッサ ファーマ株式会社〕	花粉、ハウスダスト(室内 塵)などによる次のような 目のアレルギー症状の緩 和:目の充血,目のかゆみ, 目のかすみ(目やにの多い ときなど),なみだ目,異物 感(コロコロする感じ)	平成26年 1月14日	1,010例 (平成28年5月6日 時点)
3	エバスチン	鼻炎用内服薬	経口	エバステルAL〔興和 株式会社〕	花粉、ハウスダスト(室内 塵)などによる次のような 鼻のアレルギー症状の緩 和:鼻水,鼻づまり,くし やみ	平成26年 1月20日	3,007例 (平成28年4月4日 時点)

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。<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、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 20.0<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 (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、 $\chi^2$  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

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）<sup>3)</sup> と高曝露製剤（ダラシン S®注射液、900mg/日）<sup>4)</sup> 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)<sup>5)</sup> および高曝露製剤(塩酸バンコマイシン点滴静注用)<sup>6)</sup> 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)<sup>7)</sup> および高曝露製剤(タリビッド錠)<sup>8)</sup> 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)<sup>9)</sup> および高曝露製剤(オゼックス錠)<sup>10)</sup> 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)<sup>11)</sup> および高曝露製剤(バクシダール錠)<sup>12)</sup> 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)<sup>13)</sup> および高曝露製剤(クラビット錠)<sup>14)</sup> 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 $\mu$ l (片眼)	0.004	点眼液(50 $\mu$ 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 $\mu$ l (片眼)	0.0009	引用文献1)での「点眼 液」(片眼50 $\mu$ l)に準じ る
オゼックス点眼液	1日3回	0.3%	50 $\mu$ l (片眼)	0.0009	引用文献1)での「点眼 液」(片眼50 $\mu$ l)に準じ る
バクシダール点眼 液	1日4回	0.3%	50 $\mu$ l (片眼)	0.0012	引用文献1)での「点眼 液」(片眼50 $\mu$ l)に準じ る
クラビット点眼液	1日3回	0.5%	50 $\mu$ l (片眼)	0.0015	引用文献1)での「点眼 液」(片眼50 $\mu$ l)に準じ る

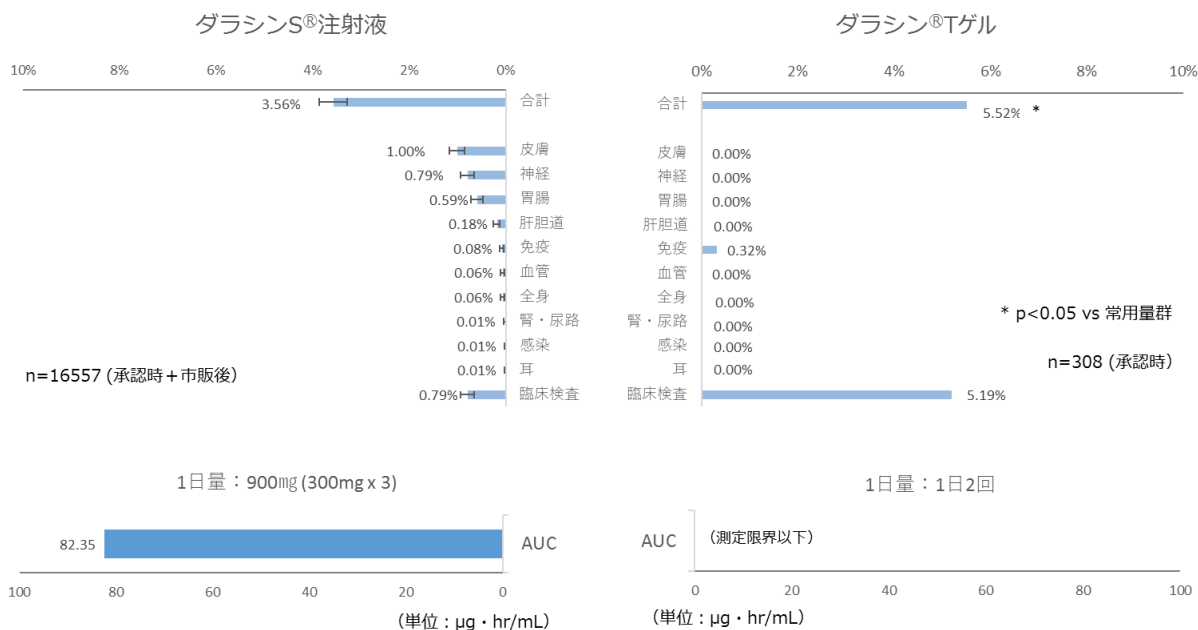


図 1 クリンダマイシン製剤における常用量製剤（左）と低曝露製剤（右）の副作用発現率（上段）およびそのときの推定曝露量としての AUC（下段）

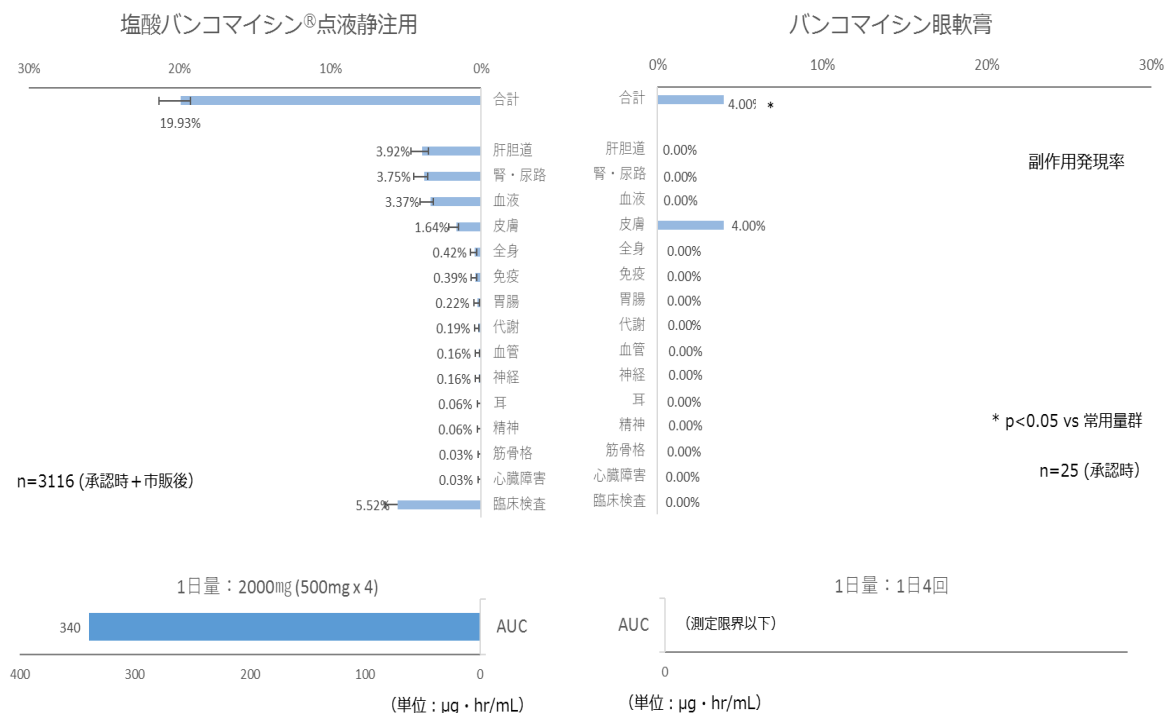


図 2 バンコマイシン製剤における常用量製剤（左）と低曝露製剤（右）の副作用発現率（上段）およびそのときの推定曝露量としての AUC（下段）

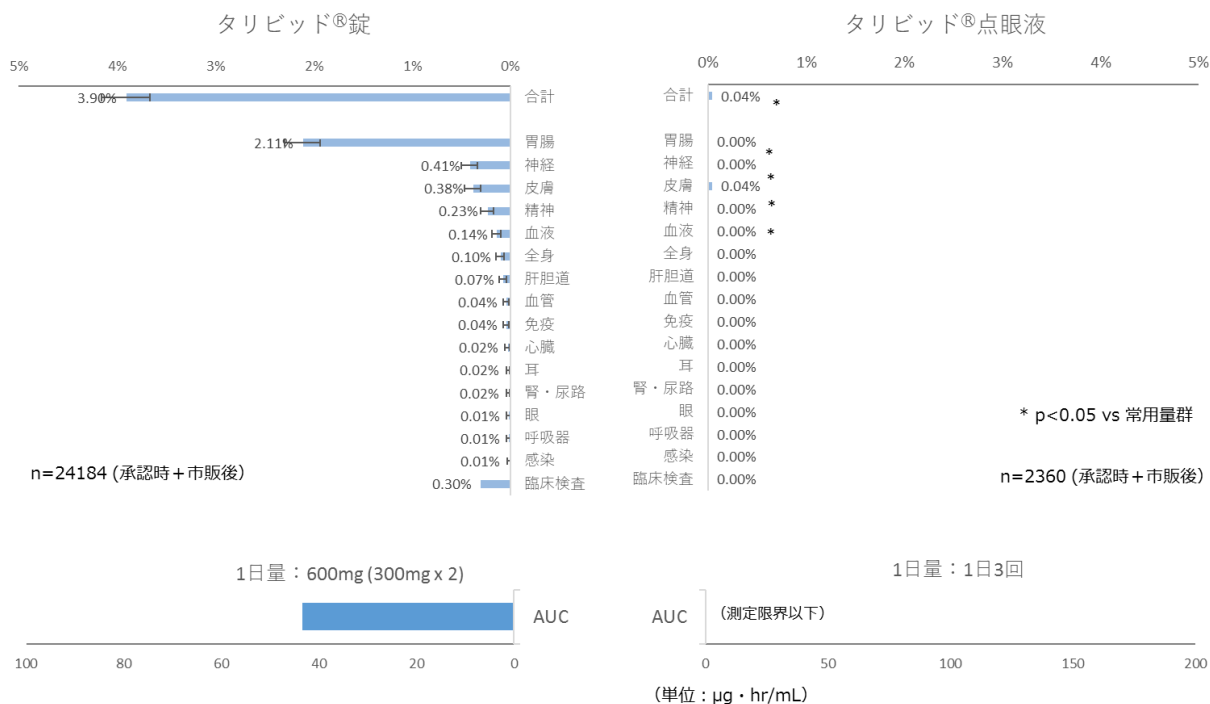


図3 オフロキサシン製剤における常用量製剤(左)と低曝露製剤(右)の副作用発現率(上段)およびそのときの推定曝露量としてのAUC(下段)

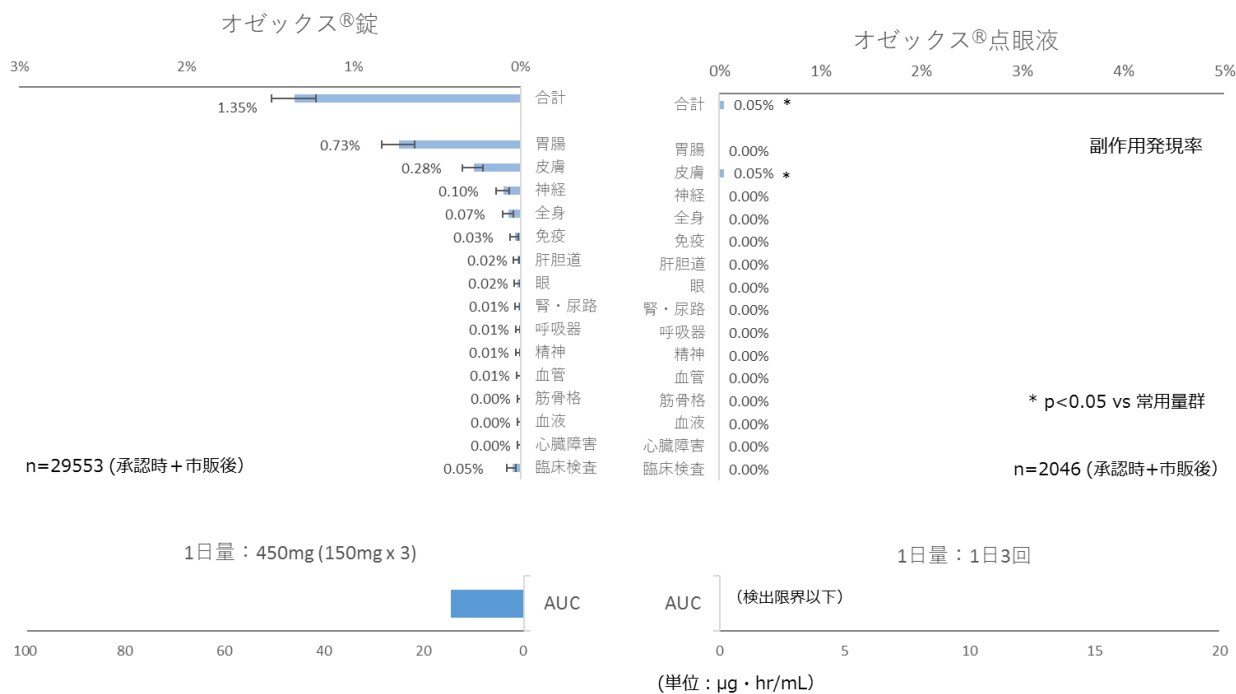


図4 トスフロキサシン製剤における常用量製剤(左)と低曝露製剤(右)の副作用発現率(上段)およびそのときの推定曝露量としてのAUC(下段)

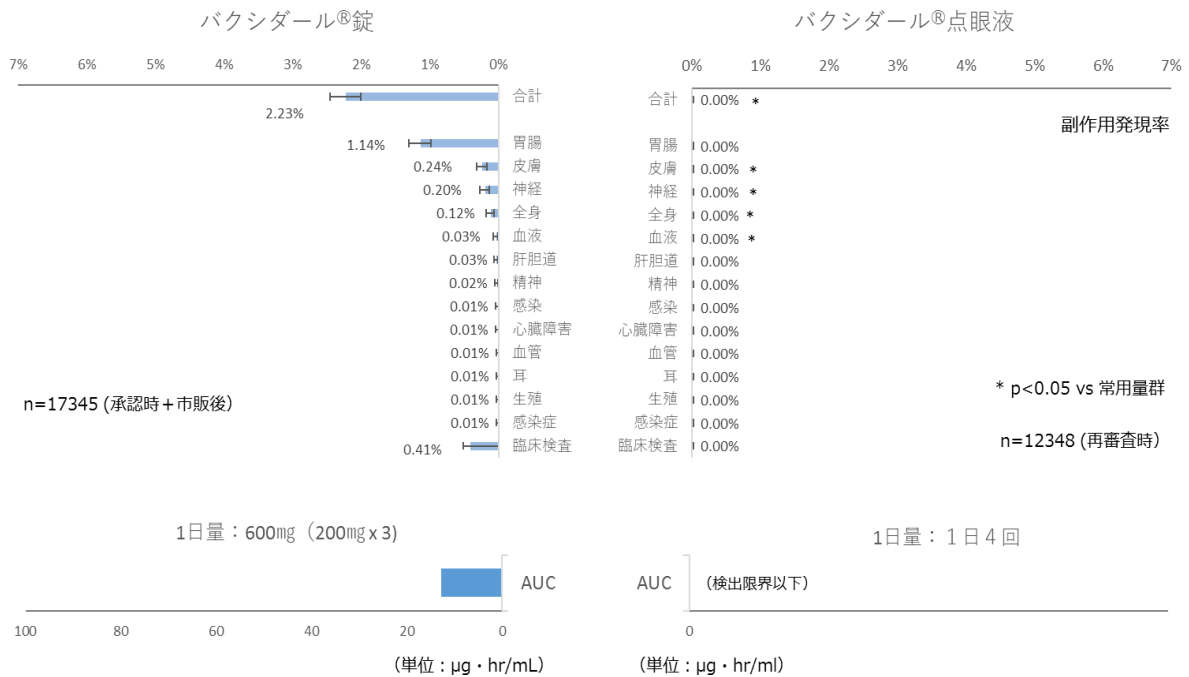


図 5 ノルフロキサシン製剤における常用量製剤（左）と低曝露製剤（右）の副作用発現率（上段）およびそのときの推定曝露量としての AUC（下段）

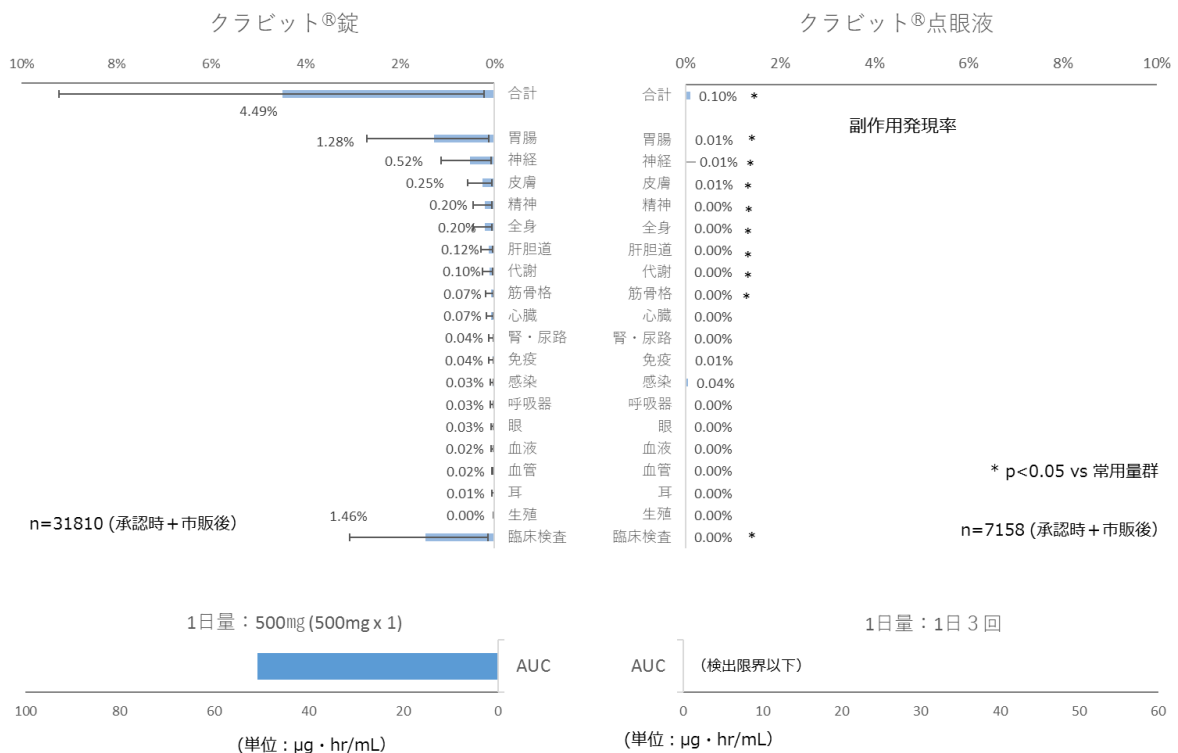


図 6 レボフロキサシン製剤における常用量製剤（左）と低曝露製剤（右）の副作用発現率（上段）およびそのときの推定曝露量としての AUC（下段）

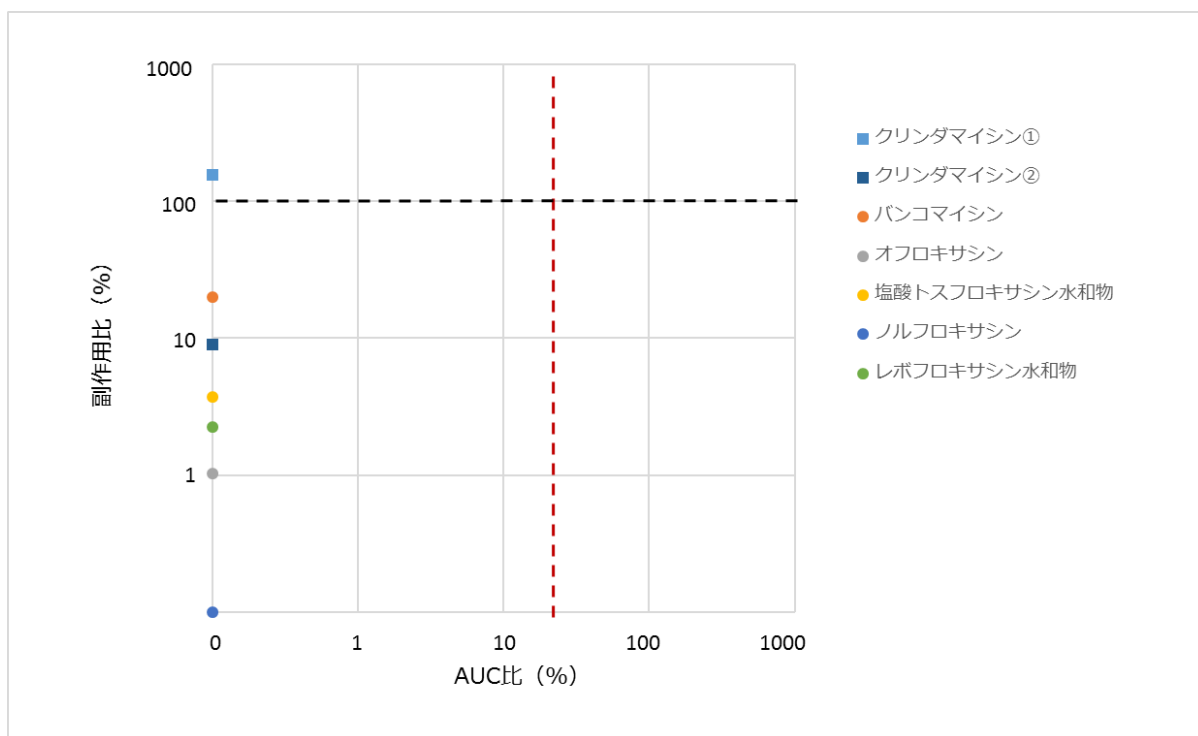


図7 全身性副作用と曝露量との関係

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

## 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 コンテンツを作成、公開した。

#### 研究協力者

内山奈穂子 国立衛研生薬部第二室長

西山隆 日本漢方生薬製剤協会

長島義昌 日本漢方生薬製剤協会

#### 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に基づき購入者に適切な使用を促すことが期待される。漢方医学には体質、体力、病状、病歴などを表現する特有の「証」という考え方があり、平成23年度の薬事・食品衛生審議会医薬品等安全性対策調査会では、一般用であっても漢方製剤の安全性を担保するためには「証」に合った使用が重要である旨が指摘されている。この意見を受け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）」では、薬剤師や登録販売者による服薬指導を念頭に、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、薬局店頭において販売者の情報提供や購入者のセルフチェックに利用できる情報提供ツールを作成してきた。これまで

に、「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」）が完成している。

他方、平成25年1月の最高裁判決や同年6月の日本再興政略の策定を経て、薬事法が改正され、平成26年6月12日以降、要指導医薬品を除くすべての一般用医薬品は一定の条件下で、インターネットや電話で販売・入手できるようになった。すなわち、消費者が自ら「証」に合った漢方処方を選択し、安全かつ効果的に漢方薬を服用するためには、店頭販売のみならず、インターネット販売に対応した消費者向けの情報提供が必要となった。そこで本研究では、インターネット販売を見据えた購入者の安全性を確保する方策として、上述の「確認票」及び「鑑別シート」を基礎として、インターネットを通じて、消費者が自分の体質や症状に合った処方を選択し、適正に漢方製剤を服用する手引きとなる web サイトの作成に着手した。本年度は、web サイト「漢方セルフメディケーション」<<https://www.kampo-self.jp>> を作成し、実際にインターネット上で公開した。

## 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」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8回の打ち合わせを経て、webサイトを完成させた。

### 【第一回打ち合わせ】

日時：平成28年4月4日 10:00～12:00

場所：国立衛研生薬部

参加者：3名

### 【第二回打ち合わせ】

日時：平成28年5月18日 10:00～12:00

場所：国立衛研生薬部

参加者：4名

### 【第三回打ち合わせ】

日時：平成28年8月2日 10:00～12:00

場所：国立衛研生薬部

参加者：4名

### 【第四回打ち合わせ】

日時：平成28年9月9日 10:00～12:00

場所：国立衛研生薬部

参加者：4名

### 【第五回打ち合わせ】

日時：平成28年10月7日 10:00～12:00

場所：国立衛研生薬部

参加者：4名

### 【第六回打ち合わせ】

日時：平成28年11月14日 10:00～12:00

場所：国立衛研生薬部

参加者：4名

### 【第七回打ち合わせ】

日時：平成28年12月12日 10:00～12:00

場所：国立衛研生薬部

参加者：4名

### 【第八回打ち合わせ】

日時：平成29年3月17日 10:00～12:00

場所：国立衛研生薬部

参加者：4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

### 概要

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」は、消費者向けの情報提供サイトとし、消費者が家庭や店頭において、インターネットを通じて自分の体質・症状に合った処方を選択し、選択した処方を安全に服用できるかをチェックする使い方を想定した。構成は6ページとし、パソコンとスマートフォンの両方で閲覧、操作ができるようにレイアウトを調整した。

### 構成

- 1) ホーム: トップページ。webサイトのコンセプトと利用方法の紹介。
- 2) 漢方薬を選ぶ: 「鑑別シート」を基礎として、症状から処方を選択する。
- 3) 服用前のセルフチェック: 「確認票」を基礎として、処方が安全に服用できるか否かを判定する。
- 4) 市販薬検索: 商品名や処方名から「確認票」にリンクし、セルフチェックができる。
- 5) コラム: 漢方医学や漢方薬についての基礎的な情報を掲載。
- 6) ダウンロード: PDF版の「確認票」「鑑別シート」を提供。

## 公開

当初は、東京大学大学院医学系研究科が提供する無償の大学病院医療情報ネットワーク研究センター (UMIN) サーバーにホームページを開設し、ベータ版の試用を行った。ところが、原因不明のエラーが頻発し、公開後の運用に支障を来すと判断されたことから、新たにドメインを取得し、民間のレンタルサーバーに「漢方セルフメディケーション」 <<https://kampoself.jp>> を開設した。関係各位の意見を取り入れて適宜修正を行った後、平成 29 年 1 月に公開に至った。

## 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」を完成させ、インターネット上で公開した。来年度以降、アクセス解析によりサイトを修正、改善するとともに、広く周知活動を行うことによって、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

なし

### 2. 学会発表

政田さやか, 内山奈穂子, 袴塚高志, 一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究(5):セルフメディケーションのためのwebを用いた情報発信, 第2回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム, 東京 (2016. 9)

政田さやか, 内山奈穂子, 袴塚高志, 一般用漢方製剤の安全性確保に関する研究(6):「漢方セルフメディケーション」ホームページの作成,

F. 知的財産権の出願・登録状況  
なし



本サイトは一般用漢方製剤を安全に服用していただくための情報提供サイトです。

- 漢方薬ってどうやって選べばいいの？
- 本当に効くの？副作用はないの？
- 市販薬にはどんな漢方薬があるの？

漢方薬は副作用が少ないといわれていますが、「証」に合わない薬を服用すれば、場合によっては具合が悪くなることもあります。

本サイトを利用して、より安全かつ効果的に漢方薬を服用しましょう。

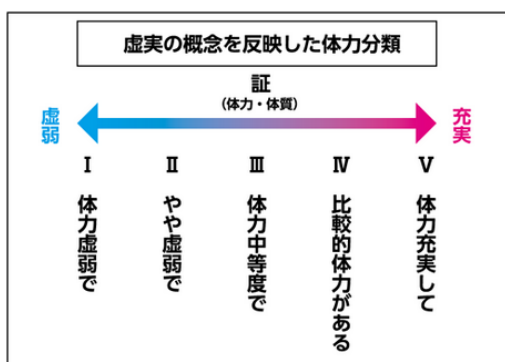


厚生労働科学研究費「漢方製剤の安全性確保に関する研究」研究班

## 証とは？

漢方医学的な考え方で、その人の体質や体力をあらわし、服用薬を選ぶ上での指針となるものです。  
詳しくは、[コラム](#)をご覧ください。

本サイトでは、体力を主な指標ととらえ、「実証＝体力充実（体力がある）」「虚証＝体力虚弱（虚弱体質）」と表現しています。



## 漢方薬を選ぶ

症状に適した漢方薬を探せます

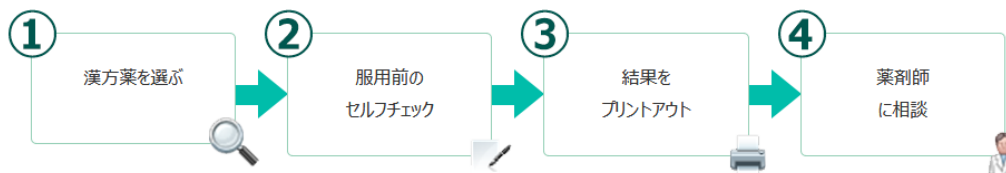


## 服用前のセルフチェック

自分に合った薬が確認できます



## ご使用方法



## 免責事項

「漢方セルフメディケーション」の内容には細心の注意を払っていますが、利用者が本サイトの情報を用いて行う一切の行為について責任を負うものではありません。特に、診断・治療や医薬品の使用については、利用者ご自身の判断において医師、薬剤師、登録販売者にご相談ください。

図1 「漢方セルフメディケーション」トップページ < <https://www.kampo-self.jp/> >

次の中からお悩みの症状をお選びください



### 「鑑別シート」について

「鑑別シート」は、「確認票」の39 処方を使い分けを念頭に、類似した効能効果を有する処方の中から、使用者に適した処方の選択を支援することを目的として作成されました。漢方処方名がわからなくても、使用者の症状と体力を基に、使い分けのコメントに従って適した処方を視覚的に選択することができます。

図2 「漢方薬を選ぶ」 < <https://www.kampo-self.jp/diagnosis/> >

# カゼ（症状別）に対する漢方対策ガイド

## ▲ 鼻炎

### ▼ せき・たん

証  
(体力・体質)  
虚弱

せき・たん

補中益気湯

食欲がなく、胃腸のはたらきがおとろえて、疲れやすい方に

麦門冬湯

たんが切れにくい、からげきなど、のどの乾燥感がある方に

小青竜湯

色の薄い鼻水やたんが出る方に

半夏厚朴湯

のどに異物感があるせきや吐き気に

葛根湯

汗がなく、悪寒や肩こりのあるとき

五虎湯

せきが強く出る方に

麻黄湯

汗がなく、悪寒、発熱、頭痛や、関節痛があるとき

充実

## ▲ 熱

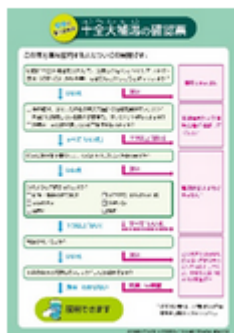
## ▲ 頭痛

戻る

図3 「漢方薬を選ぶ」→「カゼ（症状別）」→「せき・たん」  
< <https://www.kampo-self.jp/diagnosis/coldtype/> >

## 処方を選んだら、確認票でチェック!!

おつれんがどくとう 黄連解毒湯	おつじょう 乙字湯	かっこんとう 葛根湯	かっこんとうかせんきやうしんい 葛根湯加川芎辛夷
かみきりとう 加味帰脾湯	かみしょうようさん 加味逍遙散	きようせいはいてきがん 響吉破笛丸	くふうげどくさん 醒風解毒散
けいしよのようがん 桂枝茯苓丸	ごごとう 五虎湯	ごしゃじんきがん 牛車腎気丸	ごりんさん 五淋散
ごれいさん 五苓散	さいこけりうこつばれいとう 柴胡加竜骨牡蛎湯	さいこけいとう 柴胡桂枝湯	しゃくやくかんぞうとう 芍薬甘草湯
じやうぜんたいほうとう 十全大補湯	しょうさいとう 小柴胡湯	しょうせいりやうとう 小青竜湯	しんせいはいしとう 辛夷清肺湯
せいしんれんしんいん 清心蓮子飲	そけいかけつとう 疎経活血湯	だいりやうかんぞうとう 大黃甘草湯	だいせいことう 大柴胡湯
ちやうつさん 釣藤散	ちりいとう 猪苓湯	とうかくじよきとう 桃核承気湯	とうきしやくやくさん 当帰芍薬散
どくつかっこんとう 独活葛根湯	ぼくもんどとう 麦門冬湯	はちみごうがん 八味地黄丸	はんげたうぼくとう 半夏厚朴湯
はんげんしんとう 半夏瀉心湯	ぼういりやうとう 防己黃耆湯	ぼうふうつうしよさん 防風通聖散	ほちやうえいとう 補中益気湯
まおとう 麻黄湯	りやうけいりやうかんとう 苓桂朮甘湯	りくくしとう 六君子湯	



### 「確認票」について

「確認票」は、一般用漢方製剤の適切な使用を促し、副作用の発現回避を支援することを目的として作成されました。売上げの多い処方を中心に、39 処方の「確認票」が完成しています。

漢方製剤の購入前に使用者の体質や症状の確認をすることで、使用者のセルフチェックや販売者の情報提供にご利用いただけます。

図 4 「服用前のセルフチェック」 < <https://www.kampo-self.jp/checksheet/> >

戻る

使用上の注意

## 処方を選んだら、確認票でチェック!!



この漢方薬を服用する人についての質問です。

以前に小青竜湯を服用して、気持ちが悪くなったりアレルギー症状（発疹・発赤、かゆみ等）を起こしたりしたことがありますか？

↓ いいえ

- 1.今の症状、またはその他の病気で医師の治療を受けていますか？
- 2.日常的に服用している薬や健康食品、サプリメントがありますか？
- 3.妊娠中、または妊娠している可能性がありますか？

↓ すべて「いいえ」

- 1.以前に麻黄を含む漢方薬\*\*を服用して、気持ちが悪くなったり、動悸がしたり、尿が出にくくなったりしたことがありますか？
- 2.以前に漢方薬を服用して、むくみを感じたことがありますか？

\*\*該当する商品がわからない場合は、薬剤師または登録販売者にお尋ねください

↓ すべて「いいえ」

↓ 一つ以上「はい」

もう一度チェックする

小青竜湯を含む症状別鑑別シートを見る

かぜ（症状別）

かぜ（経過別）

図 5 小青竜湯の確認票 < <https://www.kampo-self.jp/checksheet/syouseiryuutou/> >

## 効能・効果

体力中等度又はやや虚弱で、うすい水様のたんを伴うせきや鼻水が出るものの次の諸症：気管支炎、気管支ぜんそく、鼻炎、アレルギー性鼻炎、むくみ、感冒、花粉症

## 日本漢方生薬製剤協会による主な商品例

ウチダの小青竜湯エキス散	ウチダ和漢薬	小青竜湯エキス細粒（勝呂）分包	東洋薬行
エスタック「小青竜湯」エキス顆粒	エスエス製薬	小青竜湯エキス（細粒）28	松浦薬業
オオクサ小青竜湯エキス錠	大草薬品	小青竜湯エキス錠（大峰）	大峰堂薬品工業
カコナール小青竜湯＜鼻かぜ・鼻炎用＞	第一三共ヘルスケア	小青竜湯「タキザワ」	タキザワ漢方薬
紀伊田原小青竜湯	紀伊田原漢薬局	ショウセリンN「コタロー」	小太郎漢方製薬
「クラシエ」ベルエムピs 小青竜湯エキス錠	クラシエ薬品	ツムラ漢方小青竜湯エキス顆粒	ツムラ
阪本漢法の小青竜湯エキス顆粒	阪本漢法製薬	トチモトの小青竜湯	橋本天海堂
JPS小青竜湯エキス錠N	ジェーピーエス製薬	ホノミチンガイン錠	羽盛堂薬品
錠剤 小青竜湯	一元製薬	本草小青竜湯エキス錠-H	本草製薬
小青竜湯Aエキス細粒「分包」三和生薬	三和生薬	モリ ゼンチトウ	大杉製薬
小青竜湯エキス顆粒SA	帝國漢方製薬	山本漢方「小青竜湯エキス顆粒」	山本漢方製薬
小青竜湯エキス顆粒KM	カーヤ	ロート小青竜湯錠	ロート製薬
小青竜湯エキス顆粒「創至聖」	三九製薬	呂仁「分包」	太虎精堂製薬

## 使用上の注意（平成24年9月現在）

### してはいけないこと

次の人は服用しないこと  
生後3ヵ月未満の乳児。

### 相談すること

- 次の人は服用前に医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください。
  - 医師の治療を受けている人。
  - 妊婦又は妊娠していると思われる人。
  - 体の虚弱な人（体力の衰えている人、体の弱い人）。
  - 胃腸の弱い人。
  - 発汗傾向の著しい人。
  - 高齢者。
  - 今までに薬などにより発疹・発赤、かゆみ等を起こしたことがある人。
  - 次の症状のある人。むくみ、排尿困難
  - 次の診断を受けた人。高血圧、心臓病、腎臓病、甲状腺機能障害

- 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください。

関係部位	症 状
皮 膚	発疹・発赤、かゆみ
消化器	吐き気、食欲不振、胃部不快感

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症 状
間質性肺炎	階段を上ったり、少し無理をしたりすると息切れがする・息苦しくなる、空せき、発熱等がみられ、これらが急にあらわれたり、持続したりする。
偽アルドステロン症、ミオパチー	手足のだるさ、しびれ、つっぱり感やこわばりに加えて、脱力感、筋肉痛があらわれ、徐々に強くなる。
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄疸（皮膚や白目が黄色くなる）、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。

- 1ヵ月位（感冒に服用する場合には5～6日間）服用しても症状がよくならない場合は服用を中止し、医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください。
- 長期連用する場合には、医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください。

## 処方構成生薬

麻黄、芍薬、乾姜、甘草、桂皮、細辛、五味子、半夏

## 小青竜湯の体力分類に対する適応度（服用される方の普段の体力でお考えください）

I 体力虚弱	II やや虚弱	III 体力中等度	IV 比較的体力がある	V 体力充実
0	2	1	0	0

2：最適、1：適応可能、0：原則としては適さない

図6 小青竜湯の使用上の注意 < [https://www.kampo-self.jp/pdf/note\\_syouseiryuto.pdf](https://www.kampo-self.jp/pdf/note_syouseiryuto.pdf)>

ホーム 漢方薬を選ぶ 服用前のセルフチェック **市販薬検索** コラム ダウンロード

## 主な商品例

出典：「日本医薬品集 一般薬2016-17」(株)じほう

商品名で探す 処方から探す

- あ行 ▼
- か行 ▼
- さ行 ▼
- た行 ▼
- な行 ▲**

ナシゲン 至誠堂製薬(株) [防風通聖散](#)

ナシツール85 小林製薬(株) [防風通聖散](#)

ナシツール85a 小林製薬(株) [防風通聖散](#)

ナシツールG 小林製薬(株) [防風通聖散](#)

ナシツールL 小林製薬(株) [防風通聖散](#)

内服液葛根湯S 萬金薬品工業(株) [葛根湯](#)

南陽(エキス顆粒) (株)建林松鶴堂 [乙字湯](#)

ニタンダ乙字湯エキス顆粒 二反田薬品工業(株) [乙字湯](#)

図7 「市販薬検索」→「商品名で探す」→「な行」 < <https://www.kampo-self.jp/commercialdrugsearch/>>

## コラム1 漢方医学の考え方

漢方医学では、病気を「心や体のバランスが乱れた状態」と捉え、患者さんの自覚症状に基づき、心身のバランスを整え、平素の状態に戻すための治療を行います。そのため、同じ病名であっても体質が異なれば違う漢方薬を用い、逆に、病名が違っても体質が同じであれば同じ漢方薬が使われることがあります。このように、個人の体質や自覚症状を重視するため、漢方医学はテーラーメイド医療を実践しているとも言えます。一方で、効果的な治療のためには、病態を正しく把握し、適した処方を選ぶことが非常に重要です。

## コラム2 「証（しょう）」

漢方医学では、患者さんの病態を「証（しょう）」と呼ばれる漢方医学的診断基準に当てはめて分類し、「証」に合った漢方薬を用いて治療を行います。

## コラム3 虚証と実証

「証」を見分ける要素の一つに「虚・実」の概念があります。漢方医学では、個人の体型、皮膚の色つや、食欲と消化吸収、体温調節と汗、活動性、声のハリと大きさ、血圧などの体質・体力から、弱々しい「虚証」タイプか、充実した「実証」タイプかを判断します。虚弱体質なイメージの「虚証」に対して、「実証」は体内に不要な毒素を溜めやすく、漢方医学では、「虚証」でも「実証」でもない「中間証（中庸）」を保つことが理想とされます。

## コラム4 体力適応度

図 8 コラム < <https://www.kampo-self.jp/column/> >



本サイトを制作する上で基になった「鑑別シート」「確認票」をPDFでダウンロードいただけます。

## 「鑑別シート」のダウンロード

全8症状の「鑑別シート」PDFファイルを一括ダウンロード

胃のトラブル	腸のトラブル	頭痛	かぜ（症状別）
かぜ（経過別）	尿のトラブル	女性の体調トラブル	神経痛

## 「確認票」のダウンロード

全39処方の「確認票」PDFファイルを一括ダウンロード

おうれんげどくとう 黄連解毒湯	おつじとう 乙字湯	かみきりとう 加味帰脾湯	かみしょうようさん 加味逍遙散
かっこんとう 葛根湯	かっこんとうかせんきゅうしんい 葛根湯加川芎辛夷	きよせいほてきがん 響声破笛丸	くふうげどくさん 驅風解毒散
けいしよのようがん 桂枝茯苓丸	ごごとう 五虎湯	ごしゃんきがん 牛車腎気丸	ごりんさん 五淋散
ごれいさん 五苓散	さいこけりゅうこつばれいとう 柴胡加竜骨牡蛎湯	さいこけいしとう 柴胡桂枝湯	しやくひんぞうとう 芍薬甘草湯
じゅうげんたいほとう 十全大補湯	しょうさいとう 小柴胡湯	しょうせいりゅうとう 小青竜湯	しんせいはいとう 辛夷清肺湯
せいしんれんしん 清心蓮子飲	そけいけつづとう 疎経活血湯	たいりゅうかんぞうとう 大黃甘草湯	だいさいとう 大柴胡湯
ちようとうさん 釣藤散	ちよれいとう 猪苓湯	とうかじよきとう 桃核承気湯	とうきやくやくさん 当帰芍薬散
どかつかつこんとう 独活葛根湯	ばくもんどうとう 麦門冬湯	はちみちおうがん 八味地黃丸	はんげこうぼくとう 半夏厚朴湯

図9 ダウンロード <<https://www.kampo-self.jp/download/>>

平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(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  
分担研究報告書

分担研究課題 漢方製剤の安全性確保に関する研究

分担研究者 名城大学薬学部 教授 能勢 充彦

研究要旨 前年度の結果から、まず甘草の配合量に比してグリチルリチン酸 (GL) 含量の低かった小青竜湯について、マウスを用いて血中代謝物であるグリチルレチン酸 (GA) の動態を検討した。小青竜湯では、対照として用いた小柴胡湯に比べ、GL 含量が低いにもかかわらず、その bioavailability は高いことが明らかとなり、副作用の予測には甘草の配合量や当該処方における GL 含量の他に血中濃度なども考慮に入れる必要性が示唆された。また、新たに麻黄配合処方におけるエフェドリン系アルカロイド含量の測定を開始し、医療用および一般用漢方エキス製剤として承認されている 32 処方中 17 処方の分析を終了した。その結果、これらの処方においては麻黄配合量とエフェドリン系アルカロイド含量の間に良好な直線性が認められ、他の構成生薬の影響を受けることはあまりないことが判明した。以上の結果は、麻黄配合漢方エキスにおいて、エフェドリン系アルカロイドに起因する副作用の予測には麻黄の配合量を一義として用いることができることを示している。

#### A. 研究目的

本研究は、「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・漢方製剤の安全性に関する研究」の一部として、昨年度甘草配合漢方処方におけるグリチルリチン酸 (glycyrrhizin, GL) 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解析を行っ

た<sup>1)</sup>。

その結果、検討した代表的な甘草配合漢方処方 25 処方におけるヒト一日量中の GL 含量 (mg) は配合甘草量 (g) に対して概ね直線性を示すことが明らかとなった。一方、小青竜湯はその相関から大きく外れた GL 含量を示すことも明らかとなり、小青竜湯では構成生薬の五味子に含有される有

機酸の影響を受け、煎じ液の pH の低下が GL の抽出効率を低下させていることを推定した。

また、pH=2 から 8 までの緩衝液を作製し、甘草末からの GL の抽出効率（抽出液中の GL 含量 (mg) / 使用した甘草重量 (g)）を検証したところ、GL の pKa3 周辺を最大とする抽出パターンが観察され、生薬からの GL の抽出効率は pH に依存したパターンを示すことが明らかとなった。

そこで、25 種類の漢方処方についてもヒト一日量中に含まれる GL 含量 (mg) を配合甘草量 (g) で除した値を算出し、それぞれの煎じ液の pH との関係について相関分析を行ったところ、相関係数は 0.7101 を示し、また有意な相関があることが判明した ( $p < 0.0001$ )。つまり、漢方処方においても GL の抽出効率は煎じ液の pH と強い相関があることが示された。

さらに、エキス一日量における GL 含量が低値を示した小青竜湯について、偽アルドステロン症など甘草に起因する副作用報告件数は低いのかどうかを確認するため、今回検討した甘草配合漢方処方の副作用報告件数を PMDA のデータベース (2004-2015 年) から拾い出した。それぞれの副作用全体の報告件数ならびに甘草に起因すると考えられる副作用 (偽アルドステロン症、低カリウム血症、ミオパチー、横紋筋融解症) の二つについて、甘草配合量 (g) あるいは一日量中の GL 含量 (mg) との関連を検証した。その結果、エキス一日量あたり最も多

くの GL を含有する芍薬甘草湯では、副作用報告のほとんどが偽アルドステロン症関連報告であり、その他では抑肝散が同様の傾向を示していた。小青竜湯についても、偽アルドステロン症に関する副作用報告は存在し、甘草の配合量をもとに考えると少ない印象を受けるものの、他の処方と比較して少ないわけではなかった。これらの副作用との関連については、それぞれの処方の実臨床における使われ方や患者背景によることも考えられる一方で、処方として投与された際の血中濃度などにも影響されるのではないかと考えられた。

そこで、本年度の検討として、まず小青竜湯投与時の血中グリチルレチン酸 (GA) 濃度を検証することとした。ヒトにおける先行研究では、甘草単味エキスや小柴胡湯、小青竜湯を投与した際の血中 GA 濃度推移を検討し、必ずしも同様の挙動を示さないことが報告されており<sup>2)</sup>、昨年度の考察を検証する上で興味を持たれる。

また、漢方製剤の安全使用については、甘草のような配合量による記載事項の違いなど細かな設定はないものの、その他にも懸念される生薬がいくつか存在する。本年度は、麻黄を対象生薬として取り上げ、昨年度と同様に麻黄配合漢方処方を調製し、それぞれ処方間でエフェドリン系アルカロイド (エフェドリン及びプソイドエフェドリン) 含量に違いがあるのかどうかについても検討を開始した。

## B. 研究方法

### 1. 生薬材料

本研究では、すべて日本薬局方の規定を満たした刻み生薬を（株）ツムラおよび大晃生薬（有）より購入して用いた。本研究では、すべての実験を通して同一ロットの生薬を用いた。

### 2. 漢方方剤の調製

麻黄配合漢方処方については、新一般用漢方処方の手引（じほう社）に基づき、32 処方を選出した。本年度は、そのうち改訂 4 版漢方業務指針（日本薬剤師会編）に記載されている処方をベースに 19 処方についてエキスを調製した。

エキスの調製には、漢方業務指針に則り、それぞれ構成生薬を秤量し、600 ml の精製水を加えて、マイコン煎じ器（ハリオ社製）を用いて 1 時間、約半量になるまで煎じた。煎じ液は、残渣をろ過後、放冷して pH を測定し、その後凍結乾燥した。

### 3. エフェドリン、プソイドエフェドリン含量の測定

各凍結乾燥エキスを 50 mg 正確に秤量し、50 ml の精製水に溶解し、0.45  $\mu$ m メンブランフィルター処理して HPLC サンプルとした。

HPLC の測定条件は、以下の通りである。

カラム：Inertsil-ODS3（5  $\mu$ m、4.6 mm I.D. x 150 mm）

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム 5 g にアセトニトリル 350 ml を加えて振り混ぜた後、水 650 ml 及びリン酸 1 ml を加えて溶かしたもの。

流量：1.0 ml/min

検出波長：210 nm

カラム温度：40°C

### 4. 使用動物および投与スケジュール

実験動物として、雌性 BALB/c マウス（7～8 週齢、SLC）を用い、18 時間絶食後、漢方方剤をヒト常用量の 10 倍量となるよう経口投与し、各時間に全血を採取した。得られた血液は室温で 30 分間放置し、3,000 rpm、15 分間の遠心処理を行い、血清とした（-80°C 保存）。

### 5. 前処理方法および血中グリチルレチン酸の定量

血清 200  $\mu$ l に対し、2-methylanthraquinone (10 ng) を内部標準として用い、アセトニトリル (1,800  $\mu$ l) を加えて除タンパクを行った。4°C、10,000 rpm、10 分間の遠心処理を行い、上清 (1,800  $\mu$ l) を回収した。この上清を減圧乾固し、残渣にメタノール (100  $\mu$ l) を加えて溶解し、その 30  $\mu$ l を HPLC 分析に供した。

HPLC の測定条件は、以下の通りである。

カラム：COSMOSIL 5C18-AR-II（5  $\mu$ m、4.6 mm I.D. X 150 mm）

移動相：CH<sub>3</sub>CN-CH<sub>3</sub>OH-2% acetic acid = 48：10：42

流速：1.0 ml/min

検出波長：254 nm

カラム温度：40°C

## C. 結果及び考察

### 1. 甘草配合漢方処方におけるグリチ

ルレチン酸 (GA) 血中濃度推移について

まず、甘草単味エキスを作製し、雌性 BALB/c マウスにヒト常用量の 10 倍量の投与量で投与し、血中主代謝物であるグリチルレチン酸 (GA) の血中濃度を検討した。また、同様に、標準品のグリチルリチン酸 (GL) を用いて、甘草湯ヒト常用量の 10 倍量相当量 (43.3 mg/kg) を経口投与して血中 GA 濃度を比較した。

その結果、標準品 GL 投与においては投与後 8 時間と 12 時間に二つの大きなピークをもつ血中 GA 濃度推移が観察され、甘草湯では投与後 3 時間に出現した GA は 8 時間後に大きなピークを示し、その後 24 時間後に緩やかなピークを示した後、48 時間後に向けて徐々に低下した (Fig.1)。標準品における第一のピークは、投与された GL が腸内細菌叢による糖鎖の加水分解を受け、生じたアグリコンの GA を吸収した際の挙動を示し、また第二のピークはその GA が肝臓でグルクロン酸抱合を受け、胆汁排泄されたものが再び腸内細菌叢による加水分解を受けた後吸収された、いわゆる腸肝循環を示すピークと考えられた。一方、甘草湯では、等量の GL を含有するにもかかわらず、血中 GA 濃度の経時変化は一致せず、含有される他の成分の影響を受けることが推察された (Fig. 2)。

次に、小柴胡湯と小青竜湯についても、ヒト常用量の 10 倍量をそれぞれマウスに経口投与し、血中 GA 濃度を測定した。その結果、両処方

における血中 GA 濃度の推移は異なる結果を示し、小柴胡湯投与時よりも小青竜湯投与時の方が早期に明瞭な血中 GA 濃度のピークが認められた (Fig.3、4)。

健常人ボランティアによる先行研究においても、甘草単味エキスと小青竜湯は類似した GA の血中濃度推移が報告されており、小柴胡湯投与では血中 GA 濃度の経時変化が異なることが示されている。ヒトとマウスという種差はあるものの、甘草単味エキス・小青竜湯と小柴胡湯では異なる経時変化をもつことが明らかになったと考えている。

また、これらの GA の血中濃度について速度論的に解析を行った結果を Table 1 に示した。興味深いことに、小柴胡湯と小青竜湯の結果を比較すると、GL としての投与量の少ない小青竜湯において  $C_{max}$  や  $AUC_{0-48}$  が大きな値を示し、GL 含量よりも甘草関連副作用報告数と相関する結果となった。これらの結果は、甘草に起因する副作用を予測する上で、甘草自体の配合量や GL 含量だけでなく、処方として投与した際の血中 GA 濃度についても考慮に入れる必要性を示唆している。

以上の検討から、同じ甘草配合量であり、同程度の GL を含有するという結果を示すにもかかわらず、副作用の報告件数が異なる処方については、マウスやラットを用いた血中 GA 濃度についても検討する必要があるのではないかと考えている。

## 2. 麻黄配合漢方処方におけるエフェドリン系アルカロイド含量について

### 2-1. 使用した麻黄のエフェドリン系アルカロイド含量について

まず、実験に供した麻黄の刻み生薬におけるエフェドリン系アルカロイド含量について、第一六改正日本薬局方 (JP16) に則り定量した。すなわち、麻黄を粉末化し、その約 0.5 g を精密に量り、薄めたメタノール (1 → 2) を加えて抽出操作を行い、その抽出液を HPLC 分析に供した。その結果、本研究に用いたロットの麻黄は、生薬の乾燥物 1 g に対し、それぞれ  $7.28 \pm 0.07$  mg および  $3.28 \pm 0.03$  mg のエフェドリンおよびプソイドエフェドリンを含有することが明らかとなった (Fig. 5、n=3)。

### 2-2. 抽出時の条件によるエフェドリン系アルカロイドの抽出効率について

つぎに、昨年度甘草においても検証したが、生薬から目的成分を抽出する場合、一般に材料の比表面積が大きいほど抽出効率が高いとされる。そこで、漢方方剤を調製する際、刻み生薬の大きさによってエフェドリン系アルカロイドの煎じ液への抽出効率が変わるかどうかが検証した。すなわち、検討予定の麻黄配合処方を考慮して、最も一般的な配合量である 4 g の刻みあるいは粉末麻黄を正確に量り、600 ml の精製水を用いて、漢方方剤を調製する場合と同様に煎じ、得られたエキスを凍結乾燥した後、収量ならびにエフェドリン系アルカロイドを定量した。

その結果、収量については刻み麻黄で  $0.85 \pm 0.02$  g、粉末麻黄で  $1.16 \pm 0.02$  g となり、やはり粉末においてエキス収量が多かった (Fig. 6)。また、アルカロイド含量においても、刻み麻黄エキスでは麻黄 1 g あたりそれぞれ  $5.44 \pm 0.09$  mg のエフェドリンと  $2.34 \pm 0.03$  mg のプソイドエフェドリンが含まれることが判明し、粉末麻黄エキスでは  $7.20 \pm 0.18$  mg と  $3.21 \pm 0.06$  mg 含有されることが判明した (Fig. 5)。粉末化した麻黄を用いた場合、ほぼ 100% 程度のエフェドリン系アルカロイドが抽出されるのに対し、刻み麻黄では 80% 強しか抽出されないことが明らかとなったため、以降の麻黄配合漢方処方の調製時には用いる刻みの大きさに留意し、粉末のごとく細かな麻黄は使用しないようにした。

さらに、甘草の場合、グリチルリチン酸の抽出効率は煎じ液の pH に依存することを昨年度明らかにした。エフェドリンやプソイドエフェドリンはアルカロイドであるため、酸性条件下ではカチオンとなって存在することから、麻黄からの抽出効率が抽出液の pH によって影響を受けることも考えられた。そこで、pH=2.0 から 8.0 までの 100 mM 緩衝液を作製し、粉末麻黄を用いて JP16 における抽出法に準じて抽出効率を検証した。

その結果、エフェドリン、プソイドエフェドリンともに pH=2 あるいは 3 において、わずかに抽出効率は上昇するものの、ほとんど影響は受けないことが明らかとなった (Fig. 7、8)。

2-3. 麻黄配合漢方処方 19 種のエフェドリン系アルカロイド含量について

医療用および一般用漢方エキス製剤 294 処方において、麻黄配合処方 32 処方を数え、旧 210 処方においては 17 処方を数える。まずは、漢方業務指針に記載されているように、構成生薬の割合が明確な 17 処方（葛根湯、葛根湯加川芎辛夷、独活葛根湯、杏蘇散、桂麻各半湯、五虎湯、五積散、小青竜湯、小青竜湯合麻杏甘石湯、小青竜湯加石膏、秦艽羌活湯、神秘湯、防風通聖散、麻黄湯、麻杏甘石湯、麻黄薏苡仁湯）と医療用エキス製剤が存在することで構成生薬の割合がわかっている 2 処方（越脾加朮湯（蒼朮・白朮の 2 種類）、麻黄附子細辛湯）を併せ、19 処方のエキスを作製し、エフェドリン系アルカロイドの定量を行った。

その結果、防風通聖散と秦艽羌活湯においては、プソイドエフェドリンに相当するピークに夾雑ピークが存在し、現在の分析条件では正確な定量ができなかった。現在、その夾雑ピークの同定ならびに前処理による分離を検討している。その他の 17 処方では、エフェドリンならびにプソイドエフェドリンは良好な分離を示し、その定量値は Fig. 9、10 のようであった。

それぞれ処方の麻黄配合量 (g) とエフェドリン、プソイドエフェドリン含量 (mg) とをプロットしたところ良好な直線性を示し (Fig. 11、12)、麻黄配合漢方処方中のエフェドリン系ア

ルカロイド含量は麻黄の配合量で推測することができることが明らかとなった。

#### D. 結論

本年度は、まず、前年度検討した結果をもとに、小青竜湯投与後血中 GA 濃度について甘草単味エキスや小柴胡湯を対照に検討し、小青竜湯では小柴胡湯に比較して GL 含量は低いものの、血中 GA 濃度については Cmax、AUC<sub>0-48</sub> ともに高い値を示すことを明らかにした。この結果は、副作用の予測に資するデータを確立していくためには、当該生薬の配合量や処方中の成分含量だけでなく、当該成分やその主代謝物の体内動態をも考慮する必要があることを示している。

また、本年度新たに麻黄配合漢方処方のエフェドリン系アルカロイドの定量分析を行ったところ、当該 32 処方中 17 処方を終えて、エフェドリン、プソイドエフェドリンともに配合麻黄量に対して非常に良好な直線性を示すことが明らかとなった。これらの結果は、同一ロットの麻黄を用いた場合、麻黄配合漢方エキス製剤におけるエフェドリン系アルカロイド量は配合麻黄量により推定することができ、さらにエフェドリン系アルカロイドに起因する副作用の予測には配合麻黄量を第一義的に用いることができることを示している。

#### 参考論文

- 1) 能勢充彦、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」(H27-医薬-指定-009) 平成 27 年度総括・分担研究報告書、73-86、2016.
- 2) 宮村充彦、小野正英、京谷庄二郎、西岡 豊、薬学雑誌、116、209-216、1996.

#### E. 健康危機情報

特になし

#### F. 研究発表等

論文等

投稿準備中

学会等

発表準備中

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし



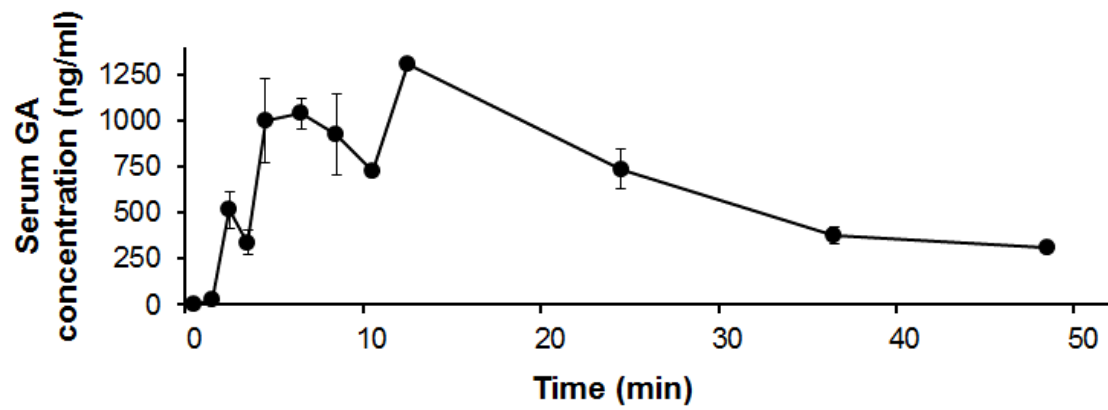


Fig. 1 グリチルリチン酸（標準品）経口投与後における  
血中グリチルレチン酸（GA）濃度推移

Each point represents the Mean  $\pm$  S.E.M. of three mice.

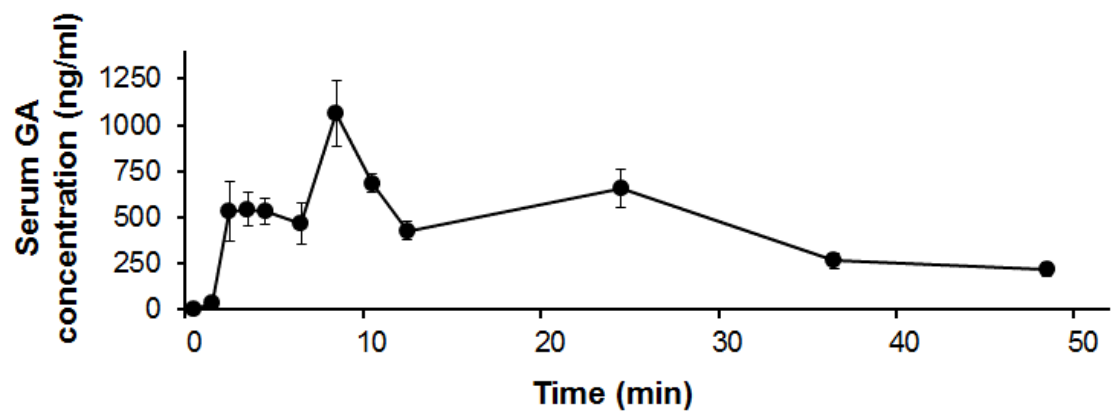


Fig. 2 甘草単味エキス経口投与後における血中グリチルレチン酸 (GA) 濃度推移

Each point represents the Mean  $\pm$  S.E.M. of three mice.

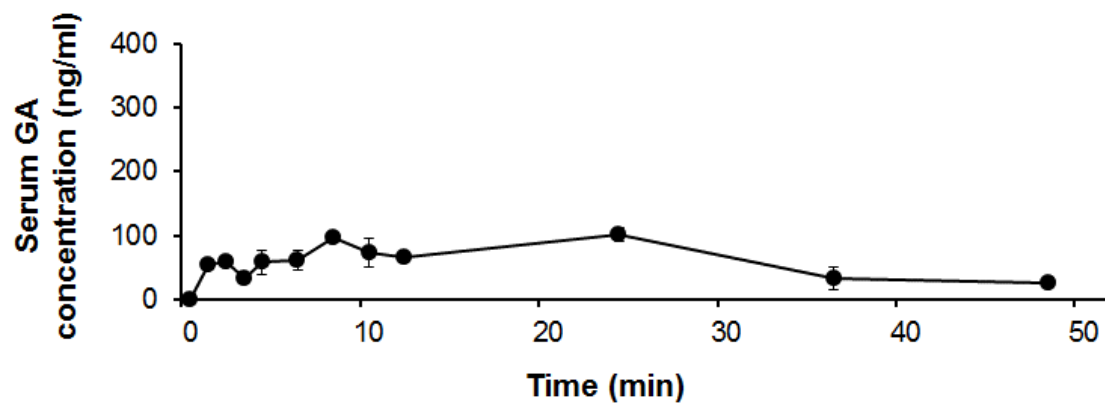


Fig. 3 小柴胡湯経口投与後における血中グリチルレチン酸 (GA) 濃度推移

Each point represents the Mean  $\pm$  S.E.M. of three mice.

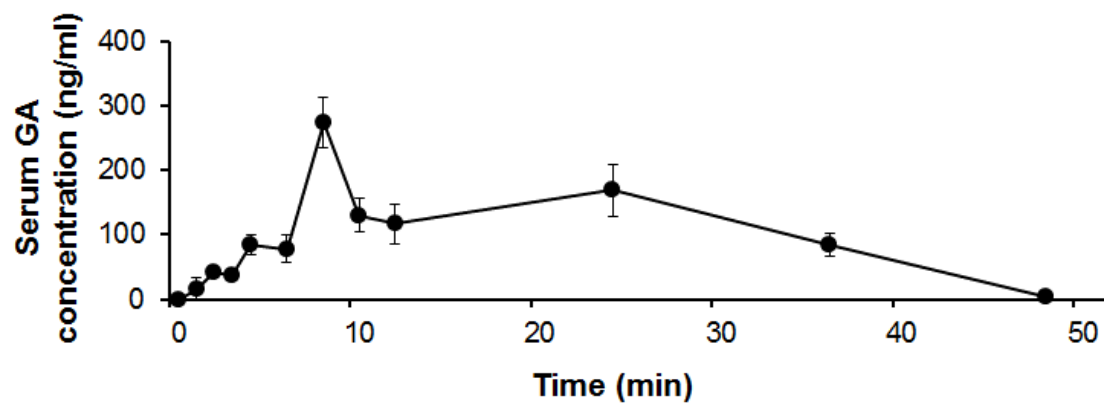


Fig. 4 小青竜湯経口投与後における血中グリチルレチン酸 (GA) 濃度推移

Each point represents the Mean  $\pm$  S.E.M. of three mice.

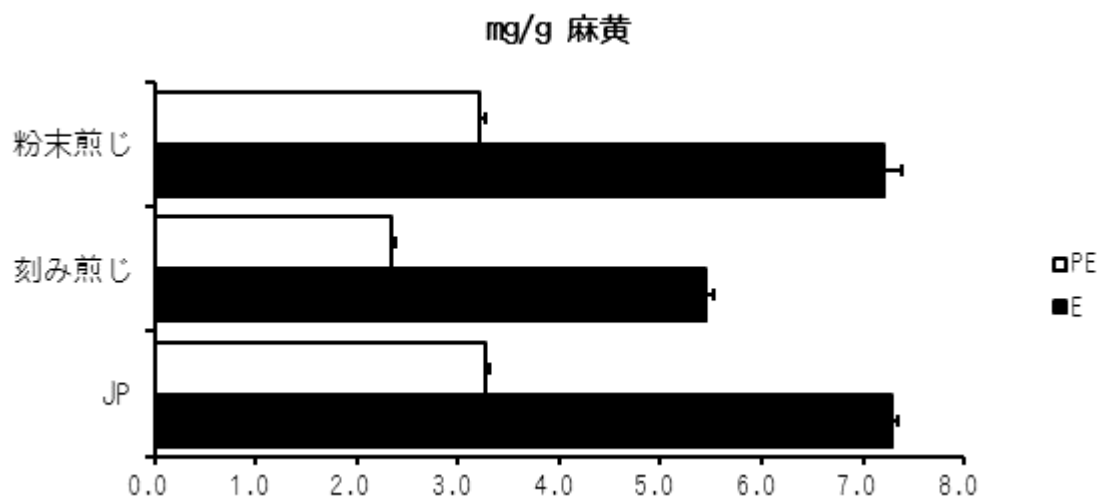


Fig. 5 実験に使用した麻黄のエフェドリン系アルカロイド含量および刻み生薬と粉末生薬を煎じた際のエキス中エフェドリン系アルカロイド含量  
E, エフェドリン ; PE, プソイドエフェドリン

Each column represents the Mean  $\pm$  S.E.M. of triplicate samples.

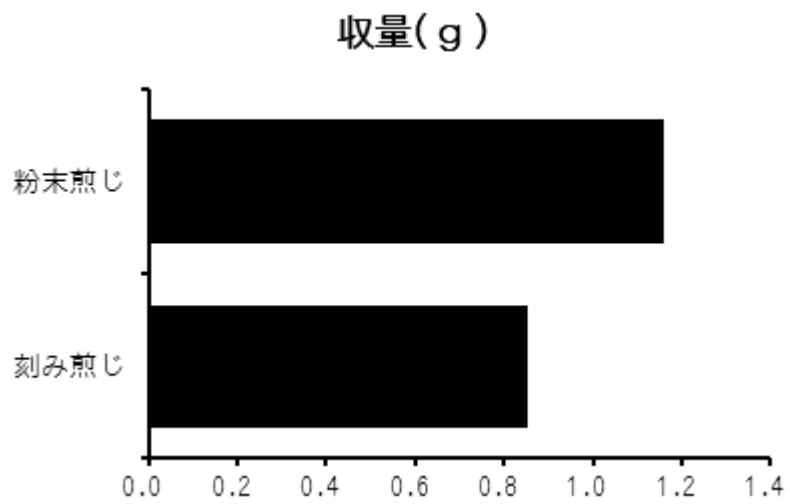


Fig. 6 刻み生薬と粉末生薬を煎じた際のエキス収量  
Each column represents the Mean  $\pm$  S.E.M. of triplicate samples.

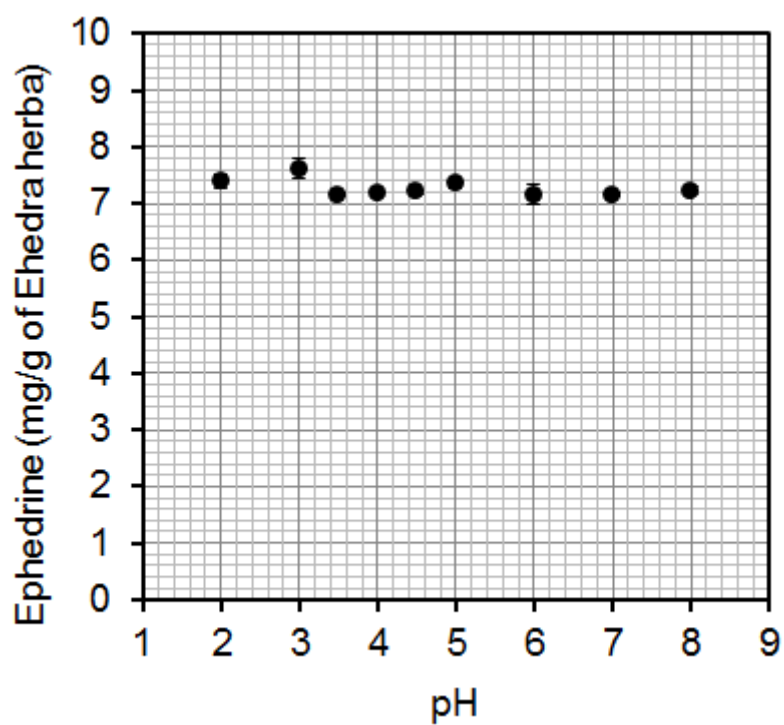


Fig. 7 麻黄からのエフェドリン抽出効率に及ぼす pH の影響  
Each point represents the Mean  $\pm$  S.E.M. of triplicate samples.

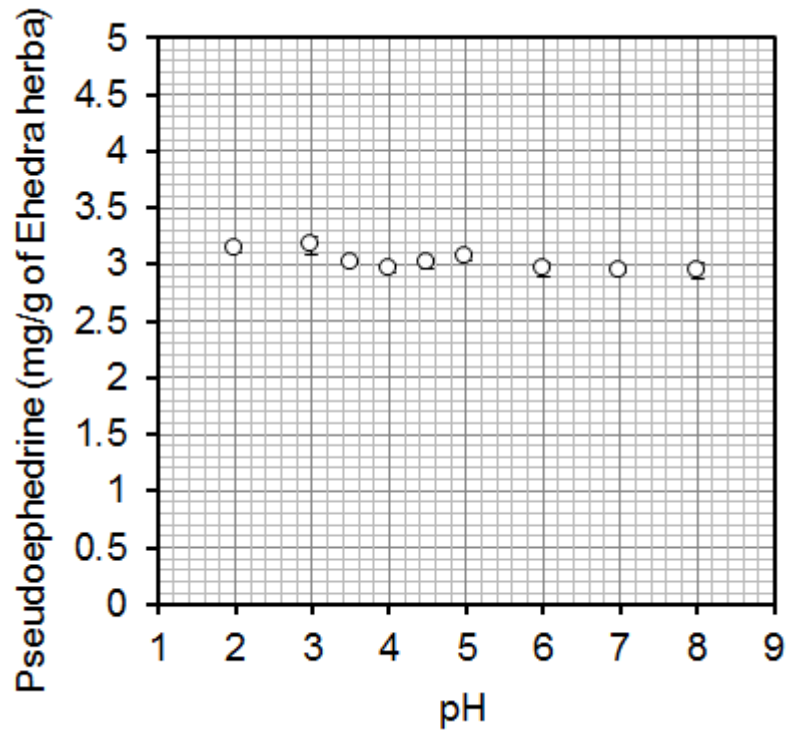


Fig. 8 麻黄からの pseudoephedrine 抽出効率に及ぼす pH の影響  
 Each point represents the Mean  $\pm$  S.E.M. of triplicate samples.



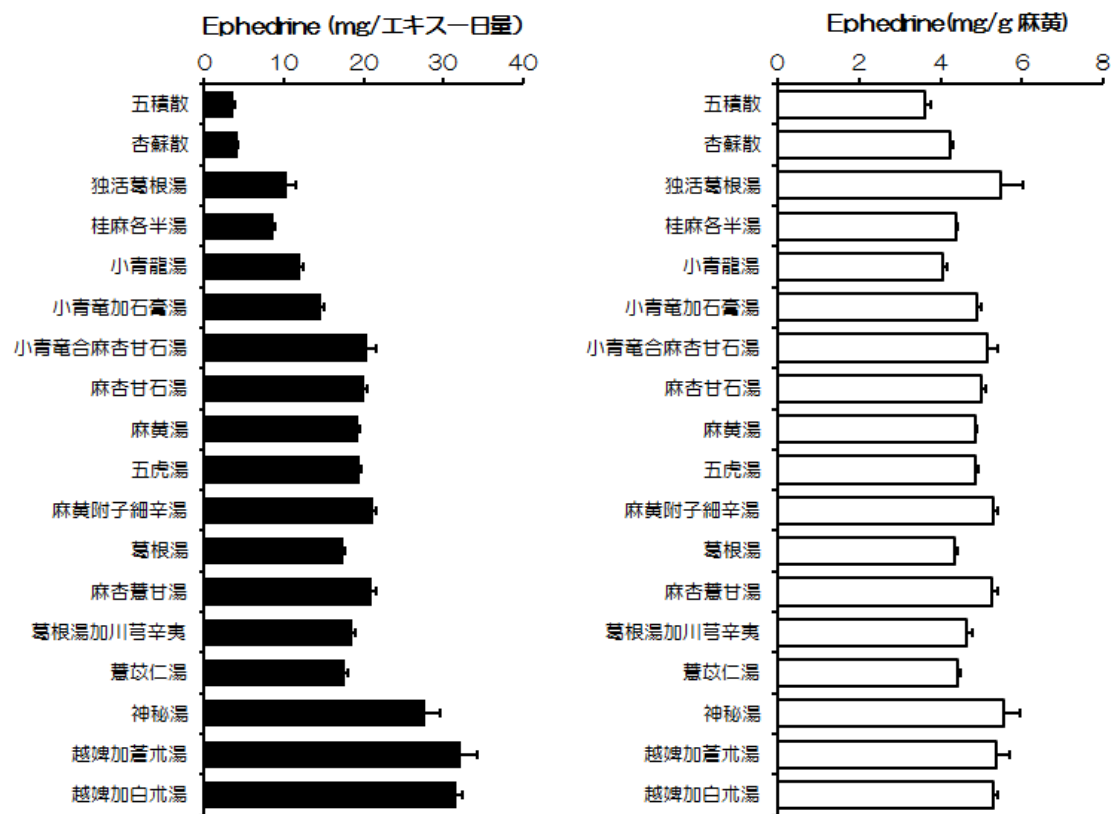


Fig. 9 麻黄配合漢方処方 17 種のエフェドリン含量

Each column represents the Mean  $\pm$  S.E.M. of triplicate samples.

但し、越婢加朮湯は、朮として蒼朮を用いたもの（越婢加蒼朮湯）と白朮を用いたもの（越婢加白朮湯）の二つを作製し、定量分析も行った。

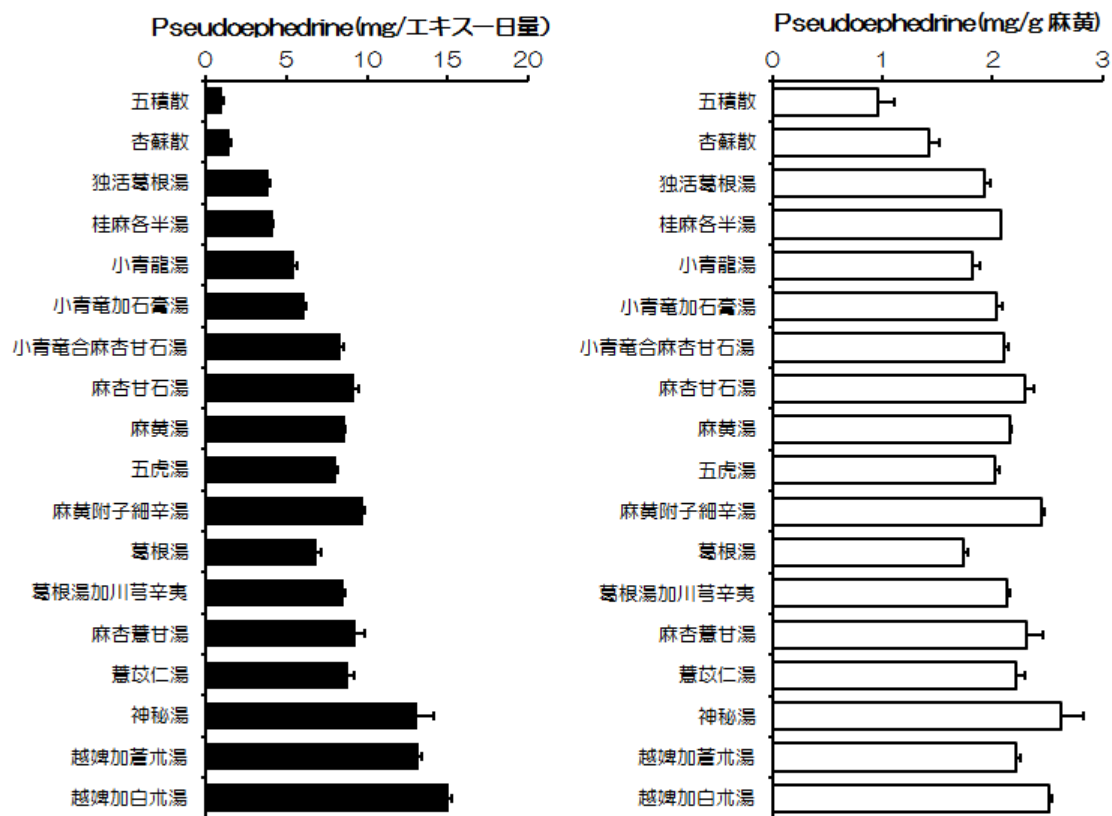


Fig. 10 麻黄配合漢方処方 17 種の pseudoephedrine 含量

Each column represents the Mean  $\pm$  S.E.M. of triplicate samples.

但し、越婢加朮湯は、朮として蒼朮を用いたもの（越婢加蒼朮湯）と白朮を用いたもの（越婢加白朮湯）の二つを作製し、定量分析も行った。

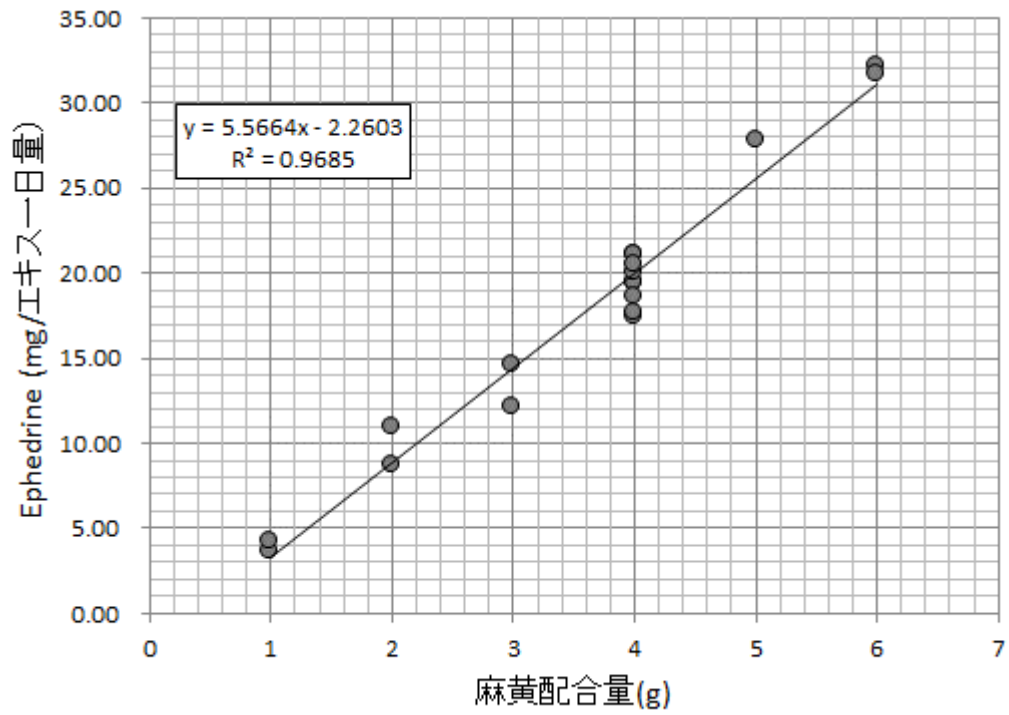


Fig. 11 麻黄配合漢方処方 17 種のエフェドリン含量と麻黄配合量の相関

Each point represents the Mean  $\pm$  S.E.M. of triplicate samples.

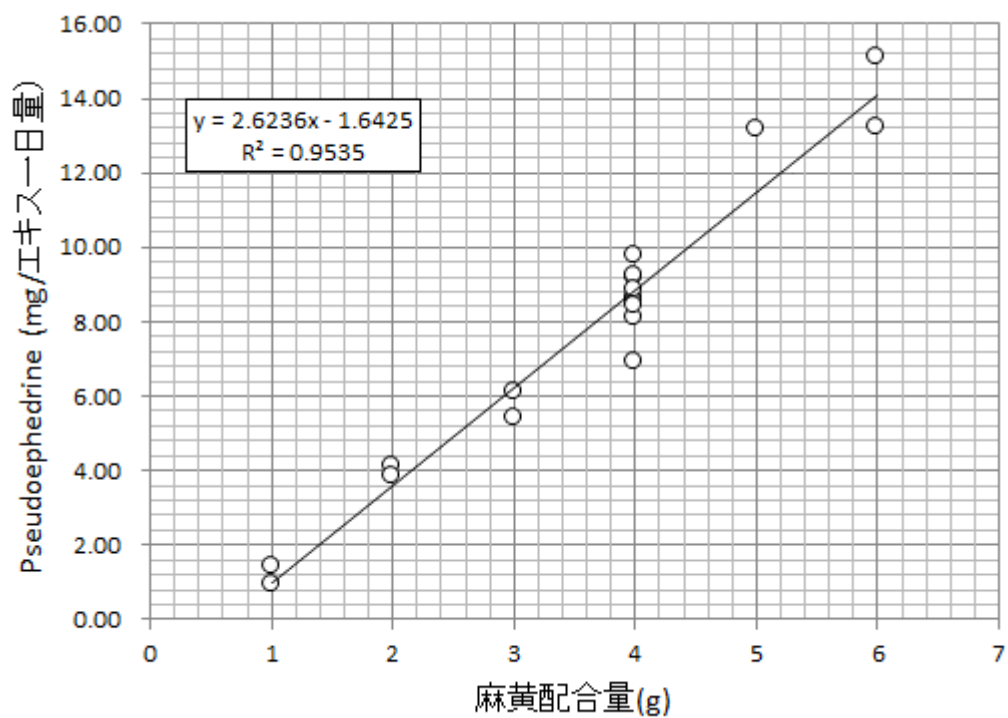


Fig. 12 麻黄配合漢方処方 17 種のプソイドエフェドリン含量と麻黄配合量の相関

Each point represents the Mean  $\pm$  S.E.M. of triplicate samples.



研究成果の刊行に関する一覧表

その他 新聞報道

発表者氏名	タイトル名	発表紙名	巻、号	ページ	出版年
袴塚 高志	生薬・漢方関連の最近の話題 (2)	薬事日報	11824	4	2016

その他 ダウンロードサイト

タイトル名	URL	発表年
漢方セルフメディケーション	<a href="https://kampo-self.jp">https://kampo-self.jp</a>	2017