

## 医薬品市販後に追加される重大な副作用の現状

小林大介†<sup>2</sup>, 久津間信明†<sup>1</sup>, 中山 恵†<sup>1</sup>, 鶴近篤史†<sup>1</sup>, 鈴木暢之†<sup>1</sup>, 佐次田優子†<sup>2</sup>,  
遠藤敏成†<sup>2,3</sup>, 上田秀雄†<sup>2</sup>, 沼尻幸彦†<sup>2</sup>, 駒田富佐夫†<sup>4</sup>, 齋藤侑也†<sup>4</sup>, 森本雍憲\*†<sup>2</sup>

株式会社あさひ調剤†<sup>1</sup>

城西大学薬学部病院薬剤学講座†<sup>2</sup>

東日本メディコム株式会社†<sup>3</sup>

城西大学薬学部医薬品情報学講座†<sup>4</sup>

## Current Situation of the Additional Severe Adverse Effects of Marketed Medicine

Daisuke Kobayashi†<sup>2</sup>, Nobuaki Kutsuma†<sup>1</sup>, Megumi Nakayama†<sup>1</sup>, Atsushi Ukon†<sup>1</sup>, Nobuyuki Suzuki†<sup>1</sup>,

Yuko Sashida†<sup>2</sup>, Toshinari Endo†<sup>2,3</sup>, Hideo Ueda†<sup>2</sup>, Sachihiko Numajiri†<sup>2</sup>, Fusao Komada†<sup>4</sup>,

Yukiya Saitoh†<sup>4</sup> and Yasunori Morimoto\*†<sup>2</sup>

Asahi-chozai Co., Ltd.†<sup>1</sup>

Department of Hospital Pharmacy†<sup>2</sup> and Department of Drug Informatics†<sup>4</sup>

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University,

Higashinohon-medicom Co., Ltd.†<sup>3</sup>

[ Received February 5, 2002 ]  
[ Accepted August 10, 2002 ]

When a novel additional adverse effect is reported for a marketed medicine, the medical information leaflet has to be revised to inform physicians and pharmacists of this. Pharmacists are responsible for informing patients of early warning symptoms to avoid the subsequent appearance of severe adverse effects. However, at present, patients may suffer from severe adverse events because such symptoms may remain unrecognized until the medicine is on the market. As a result, investigations to predict and prevent novel additional adverse effects of medicines are required. In this study, we investigated a novel additional adverse effect classified as a pharmacological effect based on the drug safety update (DSU). As a result, skin disorders including toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome, and pseudomembranous colitis have become evident as additional adverse effects of antibiotics, with a high incidence. In addition, neuroleptic malignant syndrome and aplastic anemia have also been reported as adverse effects of central nervous system agents.

Therefore, it is important to provide patients with information about the early warning symptoms related to such adverse effects, even though such adverse effects are not contained in the patient information leaflet.

**Keywords** — severe adverse effect, novel adverse effect, drug safety update, revision of medical information leaflet

†<sup>1</sup> さいたま市東大成町 1-626-1 ; 1-626-1, Higashionaru-cho, Saitama-shi, 330-0037 Japan

†<sup>2,4</sup> 埼玉県坂戸市けやき台 1-1 ; 1-1, Keyakidai, Sakado-shi, Saitama, 350-0290 Japan

†<sup>3</sup> 埼玉県行田市斎条 128 ; 128, Saijo, Gyoda-shi, Saitama, 361-0005 Japan

## 序 論

医薬品を安全に使用するためには、正確かつ速やかに副作用情報を収集・伝達しなければならない<sup>1)</sup>。過去の薬害事件、例えば、サリドマイド、キノホルム、クロロキン、ソリブジンのいずれもが、副作用情報の収集・伝達過程になんらかの問題があり、それにより被害の拡大を招いたことが指摘されている<sup>2)</sup>。これらの反省から、1979年の薬事法改正では、厚生大臣が危害発生拡大を防止するため、承認取り消しや不良医薬品の廃棄・回収を命じることを新たに規定し、また、1997年7月には“医薬品等安全性情報制度”が発足するなど、法的整備が進められてきている<sup>3)</sup>。一方、1995年に施行された製造物責任法は医薬品の欠陥として適正使用に必要な情報の不備を強く示唆し<sup>4)</sup>、さらに、1997年施行の薬剤師法25条の2は、薬剤師は調剤した薬剤の情報を患者に提供する義務を規定した。そのため、調剤の現場では、最新の副作用情報を服薬指導に反映させるために、常に指導内容の更新に力が注がれている。しかしながら、これまでの法的整備あるいは薬剤師による新規副作用の収集・伝達・指導の繰り返しは、少なからず副作用症例が出てからの対応であることは否めない。そのため、副作用被害を最小限に抑えるためには、副作用の予測と予防の研究が必須である。そこで、著者らは、医薬品添付文書(添付文書)への副作用の追加状況を調べ、どのような医薬品にどのような副作用が追加される傾向にあるかを調べることとした。副作用の追加状況に何らかの傾向が見出されれば、それは、新薬開発段階には発見されず、市販後に注意すべき副作用として位置付けることができるためである。

情報源としては医薬品市販後の副作用症例が網羅的に記載されている厚生省薬務局監修日本公定書協会発行の医薬品安全対策情報(Drug Safety Update: DSU)を用い、「重大な副作用」の追加状況について調査した。「重大な副作用」を取り上げた理由は、「その結果が重大であるため、発症の可能性が極めて少ない場合であっても、もし副作用が生じたときには早期に治療することによって重大な結果を未然に防ぐことができるように、服薬上の留意点を具体的に指導すべき義務がある」<sup>5)</sup>といわれているためである。

## 方 法

### 1. 情報源

DSUを情報源とし、1992年の初刊から2000年12月までのNo. 1～No. 95までを調査した。

### 2. 副作用名の変換

副作用名は、医薬品メーカーにより表現が異なるため、ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)に収載されている基本語(Preferred Terms: PT)に置き換え、統一化を図った<sup>6-9)</sup>。統一化の代表的な例をあげると、添付文書に重大な副作用として記載されているショック、中毒性表皮壊死症、肝機能障害、間質性肺炎、PIE症候群をMedDRA/JのPTで表記すると、それぞれ急性循環不全、表皮壊死融解症、肝機能異常NOS、肺炎NOS、間質性肺気腫症候群となる。なお、NOS(not otherwise specified)とは、「他に特定されない」を意味している。

### 3. DSUの抽出項目とコンピュータへの入力

DSU No. 1～No. 24までは副作用が追加された医薬品数を一般名単位でカウントした。No. 25からは、重大な副作用とそれ以外の副作用とに分けて記載されるようになったため、重大な副作用については、それが追加された医薬品名(一般名)、日本標準商品分類番号薬効分類コード3桁、重大な副作用名(PTレベルに変換したもの)、報告年月日をコンピュータに入力した。それ以外の副作用については、その副作用が追加された医薬品数を一般名単位でカウントした。なお、一つの医薬品が複数の薬効を持つ場合、複数の薬効分類コードがDSUに記載されているため、これらコードをコンピュータに入力し、集計時には、コードごとに別の医薬品として取り扱った。

### 4. 集計

各年の副作用および重大な副作用が追加された医薬品の延べ数を集計した。また、重大な副作用が追加された医薬品数を薬効分類別に集計した。なお、医薬品数のカウントはすべて一般名単位で行った。

### 5. 統計解析

添付文書に追加記載された重大な副作用が、薬効群ごとに特徴のあるものなのかを明らかにするために、統計解析を行った。

解析は次のように行った。(1)重大な副作用ごとにそれが追加された医薬品数をカウントし、この操作を、全医薬品および薬効群ごとに行った。(2)薬効群ごとに追加されやすい重大な副作用に特徴がないと仮定すると、「重大な副作用－それが追加された医薬品数」の度数分布の形状は類似したものになるので、全医薬品対個々の薬効群での $\chi^2$ 検定および薬効群間での適合度検定を行った<sup>10)</sup>。

## 結 果

### 1. 副作用が追加された医薬品数の年次推移

市販後に副作用が追加記載された医薬品数の年次推移を図1に示す。重大な副作用は1995年から他の副作用と分けて記載されるようになり、最も少ない1997年の約200から最も多い2000年の約600まで、年ごとに医薬品数にばらつきが見られた。副作用全体でみると、1995年まで医薬品数は直線的に増加していた。

### 2. 重大な副作用と追加医薬品数（全集計）

表1に、重大な副作用名とその副作用が医薬品市販後に追加記載された医薬品数を示す。

重大な副作用が記載されるようになった1995年のDSU No. 25から2000年のDSU No. 95まで、PTレベルに変換した重大な副作用のうち、追加医薬品数が10以上のものは57種類あった。1位および2位はいわゆるショック、3位および4位は肝機能障害、5位および6位は皮膚障害、そして、これらに続いて腎、肺、血液系の副作用が上位を占めた。

### 3. 薬効群別重大な副作用の追加状況

表2に、薬効群別に、追加の多い重大な副作用のうち上位5項目を示す。

市販後に追加されやすい重大な副作用のランクオーダーは薬効群ごとに異なる傾向が見られた。そこで、このランクオーダー、すなわち薬効群ごとの追加される副作用の傾向（表2）が、全体の傾向（表1）と異なるかを調べるために、全医薬品で追加されやすい重大な副作用を20位まで順に並べ、これらの副作用が、表2の循環器

官用薬～生物学的製剤（追加医薬品数が100を超えるもの）で、何品目の医薬品に追加されているかを記入して対比させた（表3）。

この表を用いて、全医薬品と各薬効群に、副作用追加傾向の類似性があるかを $\chi^2$ 検定したところ、いずれも有意差が認められ（ $p<0.005$ ）薬効群ごとに追加されやすい副作用は異なると考えられた。また、薬効群間で同様に適合度検定を行った結果も高度に有意差が認められた（ $p<0.005$ ）。

特徴的な副作用として全件数の半数以上を一つの薬効群で占めるものを選ぶと、中枢神経系用薬の再生不良性貧血（19/28）および向精神薬悪性症候群（15/19）。また、抗生物質製剤では皮膚障害の追加が多く、皮膚粘膜眼症候群（44/77）および表皮壊死融解症（44/76）、さらに、偽膜性大腸炎（16/16）であった。

## 考 察

市販後に添付文書に追加される副作用は、当初、添付文書には記載のなかったものである。そのため、それら副作用の被害にあった患者は、回避のための服薬指導を受けていない。本研究において著者らは、このような被害を予防する方法として、薬効群ごとに追加されやすい副作用をDSUから調べ、これら副作用の初期症状を、たとえ添付文書に記載されていなくても、患者に注意すべき症状として指導すれば、副作用を回避できるものと考えた。実際、副作用が追加された医薬品の年次推移（図1）を見ると、重大な副作用だけでも、年間200～600の医薬品が追加されている。すなわち、これらの追加の背景には副作用被害にあった患者がいることになり、これらを回避することの重要性がうかがわれる。特

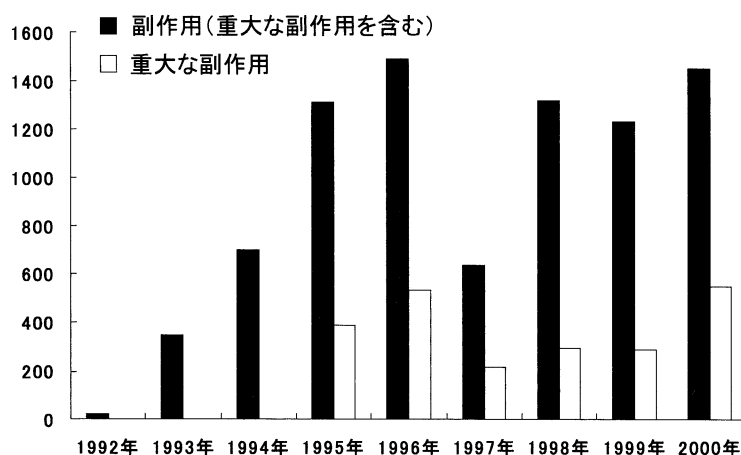


図1. 副作用追加医薬品数の年次推移

表1. 重大な副作用とそれが追加された医薬品数

順位	重大な副作用名	医薬品数	順位	重大な副作用名	医薬品数	順位	重大な副作用名	医薬品数
1	急性循環不全	98	21	横紋筋融解	22	41	心停止	13
2	アナフィラキシー様反応	89	22	剥脱性皮膚炎NOS	22	42	喘息NOS	13
3	黄疸NOS	84	23	ネフローゼ症候群	20	43	アナフィラキシーショック	12
4	肝機能異常NOS	83	24	気管支痙攣NOS	20	44	うつ血性心不全	12
5	皮膚粘膜眼症候群	77	25	向精神薬悪性症候群	19	45	運動障害NOS	12
6	表皮壊死融解症	76	26	全身性エリテマトーデス	17	46	間質性肺気腫症候群	12
7	急性腎不全	75	27	肺水腫NOS	17	47	錯覚	12
8	肺炎NOS	71	28	偽膜性大腸炎	16	48	錯感覚NEC	12
9	無顆粒球症	70	29	錯乱	16	49	脳梗塞	12
10	汎血球減少症	68	30	失神	16	50	緑内障NOS	12
11	血小板数減少	65	31	心室細動	16	51	肺炎NOS	12
12	痙攣NOS	38	32	心不全NOS	16	52	肝不全	11
13	意識レベルの低下	31	33	中毒性結腸拡張	16	53	間質性腎炎	11
14	イレウス	29	34	白血球減少	16	54	振戦NEC	11
15	再生不良性貧血	28	35	無気肺	16	55	完全房室ブロック	10
16	肝障害NOS	27	36	胃腸出血NOS	15	56	出血性卒中	10
17	心室性頻脈	27	37	呼吸抑制	14	57	譫妄	10
18	溶血性貧血NOS	26	38	心筋梗塞	14	その他(10未満) 合計671医薬品		
19	劇症肝炎	25	39	薬物依存	14			
20	好中球減少症	24	40	喉頭浮腫	13			

NOS: 他に特定されない (not otherwise specified; MedDRA/Jの用語)

NEC: 他に分類されない (not elsewhere classified; MedDRA/Jの用語)

表2. 追加の多い重大な副作用(薬効別)

薬効群	医薬品総数	重大な副作用が追加記載された医薬品数									
		1	医薬品数	2	医薬品数	3	医薬品数	4	医薬品数	5	医薬品数
循環器官用薬	335	肝機能異常NOS	21	黄疸NOS	20	急性循環不全	12	急性腎不全	12	失神	12
中枢神経系用薬	327	再生不良性貧血	19	黄疸NOS	16	肝機能異常NOS	16	アナフィラキシー様反応	15	向精神薬悪性症候群	15
抗生物質製剤	283	皮膚粘膜眼症候群	44	表皮壊死融解症	44	無顆粒球症	28	アナフィラキシー様反応	17	偽膜性大腸炎	16
腫瘍用薬	204	肺炎NOS	16	汎血球減少症	14	急性腎不全	13	好中球減少症	9	劇症肝炎	8
化学療法剤	192	汎血球減少症	10	血小板数減少	9	黄疸NOS	8	肝機能異常NOS	7	急性腎不全	7
その他の代謝性医薬品	119	黄疸NOS	9	肝機能異常NOS	6	肺炎NOS	6	急性循環不全	5	脳梗塞	5
消化器官用薬	115	アナフィラキシー様反応	21	急性循環不全	12	汎血球減少症	7	皮膚粘膜眼症候群	7	表皮壊死融解症	7
生物学的製剤	111	急性腎不全	13	血小板数減少	10	肺水腫NOS	6	急性循環不全	5	自己免疫現象	5
末梢神経系用薬	97	運動障害NOS	12	錯覚	12	錯感覚NEC	12	意識レベルの低下	10	振戦NEC	10
ホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)	88	血栓症NOS	7	急性循環不全	6	アナフィラキシー様反応	5	脳梗塞	5	肺炎NOS	5
呼吸器官用薬	80	急性循環不全	9	血中カリウム減少	7	アナフィラキシー様反応	4	イレウス	4	意識レベルの低下	4
アルカロイド系麻薬	66	イレウス	10	気管支痙攣NOS	10	喉頭浮腫	10	中毒性結腸拡張	10	無気肺	10
血液・体液用薬	57	血小板数減少	7	急性循環不全	5	成人呼吸窮迫症候群	5	肺炎NOS	4	アナフィラキシーショック	2
診断用薬	48	痙攣NOS	7	急性循環不全	6	麻痺NOS	6	アナフィラキシー様反応	5	心室細動	4
アレルギー用薬	34	黄疸NOS	5	肝機能異常NOS	5	痙攣NOS	5	急性循環不全	4	向精神薬悪性症候群	3
感覚器官用薬	29	眼瞼天疱瘡	7	アナフィラキシー様反応	3	急性循環不全	3	うつ血性心不全	2	心停止	2
泌尿生殖器官及び肛門用薬	24	横紋筋融解	3	イレウス	2	黄疸NOS	2	肝機能異常NOS	2	血小板数減少	2
非アルカロイド系麻薬	14	イレウス	2	咽頭浮腫	2	気管支痙攣NOS	2	中毒性結腸拡張	2	無気肺	2
その他の治療を主目的としない医薬品	14	腸管穿孔NOS	2								
外皮用薬	10	緑内障NOS	4								
寄生動物用薬	9	溶血性尿毒症症候群	3	急性腎不全	2						
漢方製剤	8	肺炎NOS	8								
滋養強壮薬	4	心臓伝導障害	1	急性腎不全	1	アナフィラキシーショック	1	急性循環不全	1		
放射性医薬品	3	急性循環不全	2								
ビタミン剤	3	多形紅斑	1	表皮壊死融解症	1	アナフィラキシー様反応	1				

NOS: 他に特定されない (not otherwise specified; MedDRA/Jの用語)

NEC: 他に分類されない (not elsewhere classified; MedDRA/Jの用語)

に新薬は、市販後間もない時期に副作用の追加頻度が高いといわれており、今回提案した患者への情報提供は効果があるものと思われる。

本研究では、抗生物質製剤の皮膚障害性副作用、偽膜性大腸炎、中枢神経系用薬の向精神薬悪性症候群、再生不良性貧血が添付文書の記載の有無とは無関係に注意すべき副作用として浮かび上がってきたが、さらに、薬効

別のみならず、構造式や物性など、別の側面から解析することで、新たな傾向がつかめるかもしれない、疫学的調査による副作用の解析と予測が今後の重要な課題と考える。

しかし、本研究で調査対象とした添付文書への副作用の追加情報(DSUの調査)には、①必ずしも副作用症例がなくても類薬で報告がある場合には追加されること

表3. 追加の多い重大な副作用の比較 (全医薬品対薬効群)

順位		全医薬品	循環器官 用薬	中枢神経系 用薬	抗生物質 製剤	腫瘍用薬	化学療法剤	その他の 代謝性医薬品	消化器官 用薬	生物学的 製剤
1	急性循環不全	98	12					5	12	5
2	アナフィラキシー様反応	89		16	17				21	
3	黄疸NOS	84	20	16			8	9		
4	肝機能異常NOS	83	21	16			7	6		
5	皮膚粘膜眼症候群	77			44				7	
6	表皮壊死融解症	76			44					
7	急性腎不全	75	12			13	7		7	13
8	肺炎NOS	71				16		6		
9	無顆粒球症	70			28					
10	汎血球減少症	68				14	10		7	
11	血小板数減少	65					9			10
12	痙攣NOS	38								
13	意識レベルの低下	31								
14	イレウス	29								
15	再生不良性貧血	28		19						
16	肝障害NOS	27								
17	心室性頻脈	27								
18	溶血性貧血NOS	26								
19	劇症肝炎	25				8				
20	好中球減少症	24				9				
	上記20位までに含ま れない薬効群ごとの 上位副作用( )内は 医薬品数		失神(2)	向精神薬 悪性症候群 (15)	偽膜性 大腸炎 (16)			脳梗塞 (5)		肺水腫 NOS(6) 自己免疫 現象(5)

NOS : 他に特定されない(not otherwise specified)

がある, ②海外の報告に合わせる形で副作用が追加されることがある, ③そのため, 副作用追加の重みが, それぞれに異なる, ④薬効群ごとに追加される副作用に流行がある, 等の問題があり, 得られた結果の信頼性を低くしている可能性がある. 残念なことに, これら問題点を解決して調査・解析することは現在のところ難しく, 今後の課題である.

## 引用文献

- 1) 日本薬剤師会編, “薬剤師の情報提供と法的責任”, 薬事日報社, 東京, 1997, pp. 91-96.
- 2) 浜六郎, 別府宏園, 坂口啓子, “くすりのチェックは命のチェック: 第1回医薬ビジランスセミナー報告集”, 日本評論社, 東京, 1999, pp. 170-174.
- 3) 薬務局安全課, 医薬品副作用モニター制度について, 厚生労働省報道発表資料, 1997年5月15日.
- 4) 小野輝治, PL法と病院薬剤師②PL法と医薬品情報, 日病薬誌, **31**, 1289-1291(1995).
- 5) 日本病院薬剤師会編, “重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1”, じほう, 東京, 1997, pp. 3-8.
- 6) 厚生省医薬安全局安全対策課長, 「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について, 医薬安第164号, 1999.
- 7) 佐藤嗣道, 日本版処方ーイベントモニタリング(J-PEM)で報告されたイベントの医師ー薬剤師間の一致性とそのシグナル生成における重要性, 薬剤疫学, **5**, S50-51, Supplement(2002).
- 8) 三溝和男, ロサルタン J-PEM の中間報告, 薬剤疫学, **5**, S58-59, Supplement(2002).
- 9) 遠藤敏成, 渡辺直, 後藤憲一, 久津間信明, 駒田富佐男, 齋藤侑也, 小林大介, 森本雍憲, 多剤併用処方に見られる重大な副作用重複の現状, 医療薬学, **28**, 157-163(2002).
- 10) P.G. ホーエル著, “初等統計学第4版”, 浅井亮, 村上正康共訳, 培風館, 東京, 2000, pp. 219-232.