[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
資 料
18(5) 540-547 (1992)

新医薬品等の副作用集計データの検討

—承認時迄と承認時以降の副作用発現症例率の比較—

斎藤一文字*, 鶴見由美子, 千野和則, 大西勝子, 富田 浩
関西医科大学附属病院薬剤部†

Examination of the Data of Adverse Reactions on New Drugs —Comparing the Incidence of Adverse Reactions before and after Approval—

ICHIMONJI SAITO*, YUMIKO TSURUMI, KAZUNORI SENNO,
KATSUKO ONISHI, HIROSHI TOMITA
Department of Pharmacy, Kansai Medical University Hospital†

(Received June 1, 1992
Accepted August 24, 1992)

Pharmaceutical manufacturers are obliged to report results of clinical application of a new drug for six years after its approval. These clinical results, together with the data obtained before the approval, are comprehensively carried in "Reporting of Adverse Drug Reactions" issued from the Ministry of Health and Welfare. Post marketing surveillance (PMS) data have a significant value because they provide information on adverse reactions in cases which cannot be obtained during development of the drug. We attempted to analyze the data primarily on the basis of the incidence of adverse reactions, in order to use the data as an important information source on drugs.

We put the data from No. 27 (October, 1977) to No. 109 (July, 1991) into a computer and examined them. When the incidence of adverse reactions was compared before approval (A) and after approval (B), the incidence B was lower in 91.3% (316 of 346) of the cases. All the remaining 8.7% (30 of 346) of the cases had some special reasons. One of the reasons for decrease in the incidence B is increase in the number of patients observed. In PMS, pharmaceutical manufacturers are required to report approximately 10 times as many patients as during the development of drugs. Another reason is that some cases of adverse reactions may not be reported depending on individual physicians' judgement. Moreover, some physicians may not be aware of the adverse reactions.

From our analysis of the results, it is impossible to regard A and B as equivalent. In Japan, incidence of adverse reactions listed in package inserts is expressed as a total average of A and B. Because of the above-mentioned reasons, however, we think that A and B should be indicated separately.

Keywords—PMS; Reporting of Adverse Drug Reactions; the Ministry of Health and Welfare; package inserts

† 守口市文園町1; 1, Fumizono-cho, Moriguchi-shi, Osaka, 570 Japan

結 言

医薬品の有効性及び安全性を確保することは、医薬品に関わるすべての人々に課せられた重大な使命である。とりわけ安全面における副作用については、その発見ならびに防止という点が重大な課題となっている。

新医薬品については、承認後6年間の使用成績の調査結果（副作用、有効性）を報告することが企業に義務づけられており（市販後調査、Post Marketing Surveillance ; PMS）、この副作用集計は、開発時の副作用集計と合わせ厚生省薬務局安全課発行の「医薬品副作用情報」にて広く伝達されている。

PMSでは、開発時に得られなかった同効薬剤併用例、長期使用例、小児・高齢者・妊婦などの特殊患者例などにおける副作用が調査できるので大きな意義がある。これらの副作用集計結果を貴重な資料と考え、主として発現率の観点から解析し、有意義な医薬品情報としての利用を考える。

方 法

厚生省発行の「医薬品副作用情報」に掲載された「新開発医薬品の副作用のまとめ」および「新医薬品等の副作用のまとめ」のうち、副作用発現症例率が明示されている昭和52年10月発行のNo. 27より平成3年7月発行のNo.109迄の資料を対

象とし、種々の点から検討を加えた。ただし、No.27以降であっても副作用発現症例率が明示されていない資料は対象から除外した。

結 果

1. 副作用発現症例率の承認前後比較

対象となった医薬品の副作用発現症例率を承認時迄（A）と承認時以降（B）で比較すると、 $B/A < 1$ であるものが346品目中316品目（91.3%）と大半を占めた（図1）。このうちA、B共に発現率20%以下の範囲のものは346品目中270品目（78.0%）、そのうち、 $B/A < 1$ であるものは270品目中247品目（91.5%）（図2）、A、B共に発現率10%以下の範囲のものは346品目中191品目（55.2%）、そのうち、 $B/A < 1$ であるものは191品目中172品目（90.1%）（図3）であった。このように副作用発現症例率の値と関係なく、ほとんどが $B/A < 1$ であった。

2. $B/A > 1$ のうち数値の高い上位17品目および $B/A > 1$ を生じる背景

B/A の数値の高い上位17品目の結果を表1に示す。これらの医薬品の個々についての原因調査により、この表に示したものについてはそれぞれ次に示すような理由があることが判明した。

塩酸バンコマイシンおよび酢酸シプロテロンについては、対象症例数が極めて少なく、調査症例数は塩酸バンコマイシンは承認時迄が12例、以降

図1. 副作用発現症例率の承認前後比較（全品目）
（346品目：100%）

図 2. 副作用発現症例率の承認前後比較（発現症例率20%以下）
（270品目：78.03%）

図 3. 副作用発現症例率の承認前後比較（発現症例率10%以下）
（191品目：55.20%）

が70例，酢酸シプロテロンは承認時迄が74例，以降が67例であった．特に，副作用が強い薬品として知られている塩酸バンコマイシンについては，骨髓移植時の消化管内殺菌の目的で12例の治験成績をもって緊急承認されたという経緯があり，その関係から副作用については極力報告をさしひかえたようにうかがえる．

ペンダザック軟膏では，昭和50年頃に軟膏基剤に含まれるラノリンによる皮膚炎が特に注目され始めたため，本剤の承認時（昭和54年5月）以降における副作用（皮膚炎およびそれに類似した症例）発現件数のみが急増している．

ポリスチレンスルホン酸カルシウムでは便秘，ラクツロース「日研」では下痢という副作用が，開発段階において企業から当然起こる症状として説明されていたため，承認時迄では副作用として数えられなかったことから，これらの副作用報告が承認時迄では異常に少なく，承認時以降には多くなったようである（副作用発現件数はポリスチレンスルホン酸カルシウムの便秘は承認時迄 1.7%，承認時以降10.6%，ラクツロース「日研」の下痢は承認時迄 5.7%，承認時以降 13.3%であった）．

フルニトラゼパム注射液については，①開発時

表 1. 副作用発現症例率比率 (B/A) 上位17品目比較一覧表

一 般 名	分類 番号	調査症例数		発現症例数		発現症例率%			比率 (B/A)
		迄	以降	迄	以降	迄(A)	以降(B)	計	
1 塩酸バンコマイシン	611	12	70	1	49	8.33	70.00	60.98	8.40
2 ベンザグック(軟膏)	264	244	5546	1	125	0.41	2.25	2.18	5.50
3 ポリスチレンスルホン酸Ca	219	180	1002	9	142	5.00	14.17	12.77	2.83
4 酢酸シプロテロン	249	74	67	6	15	8.11	22.39	14.89	2.76
5 ラクツロース末・同シロップ	399	175	1172	12	181	6.86	15.44	14.33	2.25
6 フルニトラゼパム(注射剤)	112	552	3116	17	204	3.08	6.55	6.03	2.13
7 プロチレリン	728	1049	5875	104	1110	9.91	18.89	17.53	1.91
8 スルピリド(ドグマチールカプセル)	232	481	5597	10	215	2.08	3.84	3.70	1.85
9 メフェナム酸	114	223	8868	1	70	0.45	0.79	0.78	1.76
10 スルピリド(ドグマチール注射液)	232	178	897	6	53	3.37	5.91	5.94	1.75
11 スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤(バクタミン)	629	2204	6681	208	1083	9.44	16.21	14.53	1.72
12 カンシル酸トリメタファン	214	443	1084	15	60	3.39	5.54	4.91	1.63
13 タン白質と結合した多糖類…(クレスチン)	421	576	10724	4	110	0.69	1.03	1.01	1.48
14 ブフェキサマック(アングームクリーム)	264	317	2261	12	125	3.79	5.53	5.31	1.46
15 メトラゾン	213	802	8457	43	641	5.36	7.58	7.39	1.41
16 フルオシノニド(トプシム軟膏)	264	454	4412	3	40	0.66	0.91	0.88	1.37
17 フルオシノニド(トプシムクリーム)	264	1709	14675	43	487	2.52	3.32	3.23	1.32

表 2-1. プロチレリンに関する調査状況 (誤)

時 期 対 象	承認時迄 の調査	承認時以降 の調査 (昭 和55年12月 末迄)	計
調 査 症 例 数 ②	1049	5875	6924
副作用発現症例数③	104	1110	1214
副作用発現症例率 (③/②×100)(%)	31.0* (9.9)**	18.9	19.5* (17.5)**

*:厚生省公表値, **:計算値

には同効薬の併用が許可されないが、承認時以降は同効薬も併用されることにより、これに伴って発現する副作用が報告されてくる。②効能・効果が「全身麻酔の導入、局所麻酔時の鎮静」であり、承認時迄の使用にあたっては麻酔時に伴う種々の症状が麻酔医により対処され易く、麻酔剤に

表 2-2. プロチレリンに関する調査状況 (正)

時 期 対 象	承認時迄 の調査	承認時以降 の調査 (昭 和52年12月 末迄)	計
調 査 症 例 数 ②	335	4305	4640
副作用発現症例数③	104	880	984
副作用発現症例率 (③/②×100)(%)	31.0	20.4	21.2

よる副作用として報告に至らなかったものも多いと考えられる。

プロチレリン、フルオシノニド軟膏・同クリームについては公表時の集計上に手違いがあったようである。プロチレリンについては、承認時迄のデータ(表2-1)について公表された調査症例数

(1049) と副作用発現症例数 (104) から計算すると副作用発現症例率は表 2-1 のように 9.9% となるが、製薬会社からの生データによると発現率の明確な調査症例数が 335 であったため、その数値で計算すると公表値のように副作用発現症例率は 31.0% となる。さらに、承認時以降の調査データについても確認した結果、正しいデータは表 2-2 のようである。フルオシノニド軟膏・同クリームについては、公表された承認時迄の副作用発現症例数が効能追加時のもののみの数値であり、承認時迄のデータについては発現件数のデータしかなく、それを発現症例数に読み変えて追加すると表 3 のような結果になるとのことである。

製薬会社から報告された資料のうち厚生省が誤って解釈した部分を正しく集計し直すと、この 3

表 3. フルオシノニドに関する調査状況

対 象	時 期	承認時迄 の調査	承認時以降 の調査 (昭 和56年11月 末迄)	計
ト ブ シ ム 軟 膏	調 査 施 設 数 ①	35	473	508
	調 査 症 例 数 ②	454	4412	4866
	副作用発現症例数③	10	40	50
	副作用発現件数④	10	44	54
	副作用発現症例率 (③/②×100) (%)	2.20	0.91	1.03
ト ブ シ ム ク リ ー ム	調 査 施 設 数 ①	87	1190	1277
	調 査 症 例 数 ②	1709	14675	16384
	副作用発現症例数③	69	487	556
	副作用発現件数④	71	522	593
	副作用発現症例率 (③/②×100) (%)	4.04	3.32	3.39

表 4. 承認時迄・以降の副作用発現症例率比較 (共同開発品)

一 般 名	商 品 名	分類 番号	調査症例数		発現症例数		発現症例率%				比率 (B/A)
			迄	以降	迄	以降	迄(A)	以降(B)	比	計	
塩酸フルラゼパム	ベノジールカプセル	112	1202	3103	159	234	13.23	7.54	2.28	9.13	0.57
	ダルメートカプセル	112	1202	5086	159	168	13.23	3.30		5.20	0.25
メチアジン酸	ロイマール	114	2468	7214	245	536	9.93	7.43	1.48	8.07	0.75
	ソリパール	114	2468	6710	245	336	9.93	5.01		6.33	0.50
クロキサゾラム	エナデル錠・カプセル・散	117	1557	1672	331	345	21.26	20.63	2.25	20.94	0.97
	セバゾン錠・カプセル・散	117	1557	10144	331	930	21.26	9.17		10.78	0.43
インドメタシン	インテバン軟膏	264	1581	18237	66	191	4.17	1.05	1.19	1.30	0.25
	イドメシコーワゲル	264	1581	18944	66	167	4.17	0.88		1.14	0.21
尿素	ウレパール	266	1059	5140	183	77	17.28	1.50	1.14	4.19	0.09
	パスタロン	266	1059	3104	183	41	17.28	1.32		5.38	0.08
セフテゾールNa	ファロメシン注射用	613	589	12113	20	150	3.40	1.24	1.51	1.34	0.36
	セロスリン注射用	613	589	12822	20	105	3.40	0.82		0.93	0.24
	ファロメシン筋注用	613	962	1065	35	29	3.64	2.72	4.61	3.16	0.75
	セロスリン筋注用	613	962	510	35	3	3.64	0.59		2.58	0.16
硫酸アミカシン	硫酸アミカシン(筋)	613	1124	32893	54	206	4.80	0.63	2.03	0.76	0.13
	ビクリン(筋)	613	1124	31119	54	98	4.80	0.31		0.47	0.07
スルファメトキサゾール・ トリメブプリム配合剤	バクトラミン	629	2204	6681	208	1083	9.44	16.21	1.62	14.53	1.72
	バクタ錠	629	2204	62691	208	6257	9.44	9.98		9.96	1.06

品目はすべて $B/A < 1$ になりこのランキングからはずれることになる。

3. 共同開発品で PMS がそれぞれの会社で行われた場合の副作用発現症例率比較

共同開発品で、承認時迄のデータは共通で PSM 集計が別々に行われたものは表 4 に示す 8 成分があった。8 成分の承認時以降の副作用発現症例率の製品間の比を求めたところ 1.14~4.61 (平均 2.01) となり、製品間に違いが見られた。これらのうち、その比の最も高かったファロメシン筋注用とセロスリン筋注用のデータ内容を検討すると、注射局所痛の副作用に発現件数の差が大きかった。

4. $B/A < 1$ 傾向についての検討

91.3%の品目における副作用発現症例率が $A > B$ である要因を考えるため、次のような検討を行った。すなわち、その薬効群にとって周知の副作用は、承認時以降では当然のこととして報告され難くなるために、副作用報告数が減少し、副作用発現症例率全体が低下するのではないかと仮定し、 β_2 -刺激剤における「振戦」および「心悸亢進」を周知の副作用とし、承認前後における周知の副作用発現件数の合計 (C) の調査症例数に対

する割合 (D) を求めた。その結果は、承認前に比べ承認後に副作用発現症例率の低下の著しいものにあつては D の値も同様な傾向を示した (図 4, 5)。

一方、承認前後における周知の副作用発現件数の合計が副作用発現件数の総数に占める割合 (E) を求めた。その結果は、E の値については承認前後で大差のない傾向が見られた (図 6)。

これらの結果より、承認時以降では周知の副作用報告が省略されるので、副作用発現症例率が減少するという最初に立てた仮説は否定された。

考 察

承認時迄と PMS における副作用発現症例率を比べた結果で、91.3%の品目において PMS 時の副作用発現症例率が低下していた。逆に、PMS 時の副作用発現症例率が上昇した品目については、特に著しいものでは 2. に示した通り何らかの特別な事情があるものばかりであった。

また、共同開発品で PMS 集計を別々の会社で行った場合には、必ずしも同じような結果が得られないことがわかった。

このような結果となる原因として、PMS 時に

図 4. β_2 -刺激剤における副作用発現症例率

I : ビルブテロール	IV : プロカテロール (錠)
II : ツロブテロール	V : プロカテロール
III : テルブタリン	(シロップ, ミニ錠, 顆粒)
	VI : サルブタモール

図 5. β_2 -刺激剤におけるDの値

I: ビルブテロール IV: プロカテロール (錠)
 II: ツロブテロール V: プロカテロール
 III: テルブタリン (シロップ, ミニ錠, 顆粒)
 VI: サルブタモール

$$D\% = (C/A) \times 100$$

A: 調査症例数

C: 検討対象とした副作用の発現件数の合計

図 6. β_2 -刺激剤におけるEの値

I: ビルブテロール IV: プロカテロール (錠)
 II: ツロブテロール V: プロカテロール
 III: テルブタリン (シロップ, ミニ錠, 顆粒)
 VI: サルブタモール

$$E\% = (C/B) \times 100$$

B: 副作用発現件数

C: 検討対象とした副作用の発現件数の合計

は承認時迄の10倍程度の症例数が要求されているが、PMS集計のみに加わった医師が副作用調査

に不熱心であることが最大の原因と考えられる。より良いPMS集計を得るためには「新医薬品等

の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準」(Good Post Marketing Surveillance Practice ; GPMSP) で論じられている点に加えて、副作用集計に適した医師を選ぶことにも注意を払う必要がある。

以上のような点から考えると、承認時迄のデータと PMS でのデータは質的に同じとはいえない。

次の問題として、承認時迄のデータと PMS のデータとでは、どちらがより有用なデータであるかという点がある。この点を検討するにあたって、周知の副作用の種類が、特に承認時以降に報告が省略されるために全体の副作用発現症例率が低下するのではないかという仮定を設けて検討したが、結果的には、承認時迄と PMS とのそれぞれの副作用発現件数に占める周知の副作用発現件数の割合に大きな変化はなく、全体の副作用発現症例率の低下の要因が周知の副作用報告の省略によるとは考えられないことがわかった。また、

PMS のデータでは、周知の副作用に限らず副作用の種類のはほとんどすべてに発現症例率の低下が見られる。

したがって、その発現症例率を知るためには PMS のデータやそれを含む合計のデータではなく、承認時迄のデータを見る必要があると考える(ただし、PMS の副作用発現症例率の方が上昇している品目については別途検討する必要もあろう.)。

PMS 報告後の添付文書において、副作用発現症例率は承認時迄と PMS との合計の発現症例率で表示されている。この場合、PMS の方は対象症例数が承認時迄と比べ10倍程度あるため、発現症例率は PMS に依存してしまうので不合理である。もちろん PMS 時に新しく発生した副作用も重要である。したがって、添付文書には承認時迄の集計と承認時以降の集計を別に分けて掲載することを要望する。