—Note—

有害事象自発報告データベース (JADER) を用いた一般用医薬品の 総合感冒剤による有害事象プロファイルの検討

笹岡沙也加,^a 畠平春奈,^a 長谷川 栞,^a 元岡佑美,^a 福田昌穂,^a
長沼美紗,^a 梅津亮冴,^{a,†} 中尾智史,^a 島内あかり,^b 上田夏実,^{a,††}
平出耕石,^c 井口和弘,^b 中村光浩^{*,a}

Adverse Event Trends Associated with Over-the-counter Combination Cold Remedy: Data Mining of the Japanese Adverse Drug Event Report Database

Sayaka Sasaoka,^a Haruna Hatahira,^a Shiori Hasegawa,^a Yumi Motooka,^a Akiho Fukuda,^a
Misa Naganuma,^a Ryogo Umetsu,^{a,†} Satoshi Nakao,^a Akari Shimauchi,^b Natsumi Ueda,^{a,††}
Kouseki Hirade,^c Kazuhiro Iguchi,^b and Mitsuhiro Nakamura^{*,a}

^aLaboratory of Drug Informatics, Gifu Pharmaceutical University; 1-25-4 Daigakunishi, Gifu 501-1196, Japan:

^bLaboratory of Community Pharmacy, Gifu Pharmaceutical University; 1-25-4 Daigakunishi, Gifu 501-1196, Japan: and ^cKizawa Memorial Hospital; 590 Kobicho Shimokobi, Minokamo, Gifu 505-8503, Japan.

(Received July 12, 2017; Accepted September 10, 2017)

OTC combination cold remedies are widely used in Japan. In the present study, we aimed to evaluate the adverse event profiles of OTC combination cold remedy based on the components using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database. The JADER database contained 430587 reports between April 2004 and November 2016. 1084 adverse events associated with the use of OTC combination cold remedy were reported. Reporting odds ratio (ROR) was used to detect safety signals. The ROR values for “skin and subcutaneous tissue disorders”, “hepatobiliary disorders”, and “immune system disorders” stratified by system organ class of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) were 9.82 (8.71–11.06), 2.63 (2.25–3.07), and 3.13 (2.63–3.74), respectively. OTC combination cold remedy containing acetaminophen exhibited a significantly higher reporting ratio for “hepatobiliary disorders” than OTC combination cold remedy without acetaminophen. We demonstrated the potential risk of OTC combination cold remedy in a real-life setting. Our results suggested that the monitoring of individuals using OTC combination cold remedy is important.

Key words—OTC drug; combination cold remedy; adverse event; Japanese Adverse Drug Event Report database

緒 言

「日本再興戦略」(平成 25 年 6 月閣議決定)では、「戦略市場創造プラン」の 1 つとして「国民の『健康寿命』の延伸」がテーマとして掲げられ、セルフメディケーションが推進されている。¹⁾ 自己健康管理に必要な健康増進・予防や生活支援を担う市場・産業を創出・育成する必要性が提起されており、セルフメディケーションのなかで OTC 医薬品の果た

す役割は大きい。2017 年にセルフメディケーション税制が、適切な健康管理の下で医療用医薬品からの OTC 医薬品への代替を進めるために創設された。^{2,3)} 本税制は、健康の維持増進及び疾病の予防への取組として一定の取組を行う個人が、スイッチ OTC 医薬品を購入した際に、その購入費用について所得控除を受けることができるものである。³⁾ このような施策及び国民の健康意識の高まりを受けて、OTC 医薬品の使用は今後さらに増加するものと考えられる。

しかし、医療用医薬品に比べて安全性が高いとされる OTC 医薬品においても有害事象が報告されている。平成 21 年度から平成 25 年度に、製造販売業者から独立行政法人医薬品医療機器総合機構

^a岐阜薬科大学医薬品情報学研究室, ^b岐阜薬科大学薬局薬学研究室, ^c木沢記念病院
現所属: [†](株)マイクロン, ^{††}愛媛大学医学部附属病院薬剤部

*e-mail: mnakamura@gifu-pu.ac.jp

(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA) に報告された OTC 医薬品の副作用報告数は 1225 例であった。⁴⁾ そのうち副作用で死に至った症例が 15 例、後遺症が残った症例が 15 例であり、総合感冒薬（かぜ薬）の報告は、症例数 400 例（うち死亡例数 8 例、後遺症が残った症例数 9 例）であった。⁴⁾ その内容には、中毒性表皮壊死融解症、間質性肺疾患、スティーブンス・ジョンソン症候群、肝障害、肝壊死、急性汎発性発疹性膿疱症、尿管間質性腎炎、腎障害、及び心不全などがあった。⁴⁾ さらに、鎮咳剤のコデインによる呼吸抑制の疑いの症例の報告及び欧米でのコデイン類含有製剤における小児に対する使用制限に基づき、コデイン類含有製剤の医療用医薬品及び OTC 医薬品について、日本製薬団体連合会安全性委員会及び日本 OTC 医薬品協会から、12 歳未満の小児の使用を制限する方針が示されている。⁵⁾ コデイン類含有 OTC 医薬品は、平成 31 年までの経過措置期間は 12 歳未満の小児は医師の診察を優先するよう記載する等の注意喚起を行い、平成 31 年からは 12 歳未満の小児に使用しない旨を追記することとされている。⁵⁾

かぜ薬には多くの有害事象報告がなされていることから適正使用のために有害事象に対する注意喚起が重要であると考えられる。しかし、OTC 医薬品は医療用医薬品と異なり、患者あるいはその家族等が主に個人の判断で購入して使用するため、医療従事者が投与期間中の副作用モニタリングを行うことは難しい。したがって、OTC 医薬品の有害事象に関する大規模な調査はほとんど行われていない状況である。

一方、PMDA は、現在約 43 万件の有害事象報告が集積されている大規模有害事象自発報告データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database; JADER) を公開している。JADER には、医療用医薬品のみならず OTC 医薬品の有害事象報告も含まれることから、近年 OTC 医薬品適正使用情報の検討に用いた報告がなされている。⁶⁾ JADER は、臨床実態を反映したビッグデータであり前向き疫学研究を実施し難い薬剤の評価に適している。かぜ薬には複数の成分が配合されており、解熱鎮痛作用を示すアセトアミノフェン、イブプロフェン、エテンザミド、及びアスピリンなど以外に、抗ヒスタミン薬、コデイン、カフェイン、甘草、トラネキ

サム酸、及びエフェドリンなど種々の薬効成分が配合されている。これら様々な薬効成分に着目した網羅的な有害事象調査はほとんどない。

われわれは、JADER に報告されていたかぜ薬の含有薬効成分を調査し、その成分毎の有害事象の発現プロファイルを解析した。さらに、かぜ薬の使用実態を明らかにするため、投与期間及び医療用医薬品との併用状況の調査を行い適正使用推進につながる知見を得た。

方 法

本解析に使用した 2004 年 4 月から 2016 年 11 月までの JADER のデータは、PMDA のホームページ (www.pmda.go.jp) よりダウンロードした。JADER のデータは “demo”, “drug”, “reac”, 及び “hist” の 4 つのファイルに分割されており、“demo” には年齢、性別、及び身長等の患者基本情報、“drug” には医薬品の関与、医薬品（一般名）、医薬品（販売名）、投与開始日、及び投与終了日等の医薬品に関する情報、“reac” には有害事象名、有害事象発現日、及び転帰等の有害事象に関する情報、“hist” には患者の原疾患等に関する情報が含まれている。“reac” における有害事象名は、International Conference on Harmonisation (ICH) 国際医薬用語集日本語版 (Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version; MedDRA/J, www.pmrj.jp/jmo/php/indexj.php) 記載の基本語 (preferred term; PT) に基づいている。各ファイルの識別番号をキーコードとしてリレーショナルデータベースを構築した。データベース化には、FileMaker Pro Advanced 12 (FileMaker, Inc.) を使用した。

解析対象のかぜ薬は、drug ファイルにおける医薬品（一般名）フィールドに“総合感冒剤（一般薬）”と入力された報告（1366 件）を抽出した。“drug” の“医薬品の関与”のフィールドには、各薬剤と有害事象との関連性が、被疑薬、併用薬、及び相互作用に分類して入力されている。既報⁶⁻⁸⁾と同様に、有害事象との関連性が小さいと考えられる薬剤を解析から除くため被疑薬を対象とし（1276 件）、さらに販売名が入力されていたもの（1084 件、かぜ薬 256 品目）を解析した (Fig. 1)。

かぜ薬の薬効成分毎の有害事象解析には、総合感

Fig. 1. Flowchart for the Construction of Data Analysis Table

冒剤（一般薬）のうち販売名が入力されていたものの中で、PMDA ホームページの添付文書から薬効成分に関する情報が得られた報告を用いた（954件、かぜ薬 201 品目）（Table 1 and Fig. 1）。本解析においては、アセトアミノフェン（Acetaminophen: C）、イブプロフェン（Ibuprofen: I）、エテンザミド（Ethenzamide: E）、アスピリン（Aspirin: S）、カフェイン類（Caffeine: K）、抗ヒスタミン薬（Antihistamines: H）、コデイン（Codeine: D）、非麻薬性鎮咳薬（Non-narcotic antitussive agent: F）、甘草（Licorice: G）、トラネキサム酸（Tranexamic acid: T）、及びエフェドリン（Ephedrine: R）の薬効成分に着目した（Table 1）。

有害事象に関しては、MedDRA/J バージョン 19.0 に記載されている PT 及び器官別大分類（system organ class; SOC）に基づいて解析を行った（Table 2）。複数の SOC に所属している PT に関しては、各々の PT が所属する primary SOC を有害事象の報告件数の集計に用いた。シグナル検出手法の 1 つである報告オッズ比（reporting odds ratio; ROR）を医薬品安全性評価指標として用いた。⁹⁾ ROR は 2×2 分割表により算出し、95%信頼区間

（confidence interval; CI）の下限値が 1 を上回った場合をシグナルありとした。⁹⁾

なお、JADER 全体（すなわち OTC 医薬品及びその他の薬剤による報告のすべて）を対象とした有害事象報告件数（Table 3, “Total”）に基づく ROR、及び OTC 医薬品のサブグループを対象とした有害事象報告件数（Table 3, “Subtotal limited by OTC drug”）における ROR を算出した。さらに、解熱鎮痛成分のアセトアミノフェンあるいはイブプロフェンを含有する医療用医薬品又はかぜ薬における肝胆道系障害 SOC の件数、及びその ROR を算出した。医療用医薬品は、JADER の “drug” ファイルの “医薬品（一般名）” のフィールドにアセトアミノフェン又はイブプロフェンが入力されている報告、かぜ薬は “医薬品（一般名）” のフィールドに総合感冒剤（一般薬），“医薬品（販売名）” のフィールドに各成分を含むかぜ薬の販売名が入力された報告を抽出した。

かぜ薬薬効成分及び SOC の 2 種類のカテゴリカルデータのモザイク図を作成した。モザイク図は、面積が分析対象の比率を示す長方形により分割されたグラフである。横軸が X の分類、縦軸が Y の分類であり、割合は X の各カテゴリにおける Y の度数を、X のカテゴリの合計度数で割ったものである。モザイク図作成及びピアソンのカイ二乗検定には JMP 11 (SAS Institute Inc., Cary) を用いた。

投与開始日及び投与終了日のデータから服用期間も算出した。また、かぜ薬の薬効成分と効果が重複すると考えられるアセトアミノフェン、ロキソプロフェン、アスピリン・ダイアルミネートあるいはトラネキサム酸薬効成分を含む医療用医薬品の投与期間とかぜ薬の投与期間が重複しているかを、“drug” テーブルの医薬品の投与開始日及び投与終了日を基に調査し、1 日でも重複があれば併用とみなした。

結 果

解析対象の JADER の総報告件数は 430587 件で、総合感冒剤（一般薬）を被疑薬とする報告は 1276 件であった。そのうち、販売名欠損報告除外後の件数は 1084 件であった。PT 別及び SOC 別報告件数を各々 Table 2 及び 3 に示した。PT 別の有害事象報告件数上位 5 つは、ステイブンス・ジョ

Table 2. Number of Cases by Preferred Term

PT ^a code	PT ^a Name	Case (n)
10042033	Stevens-Johnson syndrome	153
10013687	Drug eruption	123
10044223	Toxic epidermal necrolysis	81
10002198	Anaphylactic reaction	68
10002199	Anaphylactic shock	61
10015218	Erythema multiforme	58
10024670	Liver disorder	57
10019670	Hepatic function abnormal	56
10072268	Drug-induced liver injury	48
10022611	Interstitial lung disease	44
10030081	Oculomucocutaneous syndrome	23
10057970	Toxic skin eruption	20
10016740	Fixed drug eruption	18
10003553	Asthma	16
10037844	Rash	16
10048799	Acute generalised exanthematous pustulosis	15
10019727	Hepatitis acute	15
10039020	Rhabdomyolysis	14
10039906	Seizure	14
10002216	Anaphylactoid reaction	12
10048302	Tubulointerstitial nephritis	12
10046735	Urticaria	11
10013968	Dyspnoea	10
10001854	Altered state of consciousness	9
10037660	Pyrexia	9
10069339	Acute kidney injury	8
10019772	Hepatitis fulminant	8
10023126	Jaundice	8
10035664	Pneumonia	8
10037858	Rash generalised	7
10014962	Eosinophilic pneumonia	6
10015150	Erythema	6
10037087	Pruritus	6
10040560	Shock	6
10005470	Blood creatine phosphokinase increased	5
10024855	Loss of consciousness	5
	Others	222

^a Preferred Term.

ンソン症候群，薬疹，中毒性表皮壊死融解症，アナフィラキシー反応，及びアナフィラキシーショックであり，各々の件数は153件，123件，81件，68件，及び61件であった（Table 2）．SOC別の有害事象報告件数上位5つは“皮膚及び皮下組織障害”，“肝胆道系障害”，“免疫系障害”，“呼吸器，胸郭及び縦隔障害”，及び“神経系障害”であり，件数は各々544件，195件，144件，88件，及び47件であった．SOC“皮膚及び皮下組織障害”，“肝胆道

系障害”，及び“免疫系障害”のJADER全体を対象としたROR(95% CI)は，各々9.82(8.71–11.06)，2.63(2.25–3.07)，及び3.13(2.63–3.74)であり95% CI下限値は1を超えていた．その他SOCのRORは95% CI下限値が1を下回った（Table 3）．OTCサブセット対象としたROR(95% CI)はSOC“皮膚及び皮下組織障害”のみ，95% CI下限値は1を超えていた．

かぜ薬の成分毎の有害事象解析を行った．JADERに販売名が入力されていたかぜ薬256品目の中で，添付文書がPMDA及び企業のホームページに公開されていたものは201品目であった．そのうち，本解析で注目した11の薬効成分の組み合わせは54通りであった（Table 1）．なお，添付文書情報が公開されていたかぜ薬201品目のうち，第2類OTC医薬品が197品目，リスク区分のないものが4品目であった．かぜ薬のアセトアミノフェン1日量は添付文書の用法から270–900 mgであった．

成分分類毎にSOC分類による有害事象報告件数を集計し，Xを“成分分類”，Yを“SOC分類”としたモザイク図を作成した（Fig. 2）．なお，モザイク図に使用した成分の組み合わせは，有害事象の報告件数が15件以上であった14種類とした（Table 1）．かぜ薬の成分により，SOC分類毎の有害事象発現率は異なっていた（ $p=0.0038$ ）．

各SOCの報告件数をアセトアミノフェン，あるいはイブプロフェンの有無に基づき分割表としてまとめた（Table 4）．“アセトアミノフェンを含むかぜ薬”の，“アセトアミノフェンを含まないかぜ薬”に対する“肝胆道系障害”の相対リスクは1.8となった（ $p=0.0022$ ）．“イブプロフェンを含むかぜ薬”の“イブプロフェンを含まないかぜ薬”に対する，“肝胆道系障害”の相対リスクは0.6であった（ $p=0.0024$ ）．

SOC“肝胆道系障害”に関して，アセトアミノフェン含有医療用医薬品及びイブプロフェン含有医療用医薬品のROR(95% CI)は，各々4.20(3.83–4.60)及び5.05(4.09–6.23)となり，いずれもシグナルが検出された．アセトアミノフェン含有かぜ薬及びイブプロフェン含有かぜ薬のROR(95% CI)は，各々3.02(2.53–3.62)及び1.51(0.99–2.31)となり，アセトアミノフェン含有かぜ薬のRORのみシグナルが検出された（Table 5）．

Table 3. Number of Cases and Reporting Odds Ratio of OTC Combination Cold Remedy Stratified by System Organ Class

System Organ Class	Total (n)	Case (n)	ROR ^a (95% CI) ^b	Subtotal limited by OTC drugs (n)	Case (n)	ROR ^a (95% CI) ^b
Skin & subcutaneous tissue disorders	40518	544	9.82 (8.71–11.06)	1212	544	2.66 (2.29–3.08)
Hepatobiliary disorders	33271	195	2.63 (2.25–3.07)	715	195	0.81 (0.67–0.97)
Immune system disorders	20164	144	3.13 (2.63–3.74)	417	144	1.21 (0.98–1.50)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	40746	88	0.84 (0.68–1.05)	283	88	1.01 (0.78–1.32)
Nervous system disorders	49075	47	0.35 (0.26–0.47)	242	47	0.52 (0.37–0.72)
Renal and urinary disorders	22494	33	0.57 (0.40–0.80)	144	33	0.66 (0.44–0.97)
Gastrointestinal disorders	42259	24	0.21 (0.14–0.31)	198	24	0.29 (0.19–0.45)
General disorders and administration site conditions	20903	21	0.39 (0.25–0.60)	97	21	0.61 (0.38–1.00)
Musculoskeletal, and connective tissue disorders	14696	21	0.56 (0.36–0.86)	72	21	0.92 (0.55–1.54)
Blood and lymphatic system disorders	41872	18	0.16 (0.10–0.25)	50	18	1.27 (0.71–2.26)
Investigations	53600	16	0.11 (0.06–0.17)	103	16	0.40 (0.24–0.69)
Psychiatric disorders	11995	13	0.42 (0.24–0.73)	56	13	0.67 (0.36–1.26)
Infections and infestations	23760	10	0.16 (0.09–0.30)	38	10	0.80 (0.39–1.65)
Eye disorders	7173	9	0.49 (0.26–0.95)	56	9	0.43 (0.21–0.87)
Vascular disorders	14740	9	0.24 (0.12–0.45)	46	9	0.54 (0.26–1.13)
Cardiac disorders	21193	8	0.14 (0.07–0.29)	77	8	0.25 (0.12–0.53)
Endocrine disorders	2975	2	0.27 (0.07–1.06)	25	2	0.19 (0.05–0.82)
Injury, poisoning and procedural complications	11048	2	0.07 (0.02–0.28)	39	2	0.12 (0.03–0.50)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	15386	1	— [†]	14	1	— [†]

^a reporting odds ratio, ^b confidence interval. [†] Number of cases <2. Fig. 2. Mosaic Plot for Adverse Events of OTC Combination Cold Remedy
*“No.” in the Table 1.

Table 4. Contingency Table of Adverse Events Stratified by System Organ Class

System Organ Class	Acetaminofen	Adverse events + -	Total	Event rate	Relative risk	p-value (Pearson)	Ibuprofen	Adverse events + -	Total	Event rate	Relative risk	p-value (Pearson)
Skin & subcutaneous tissue disorders	+	370	450	820	45.1	0.9	+	121	247	49.0	1.1	0.2571
Hepatobiliary disorders	+	119	129	248	48.0		+	368	821	44.8		
	+	150	670	820	18.3	1.8	+	25	222	10.1	0.6	0.0024*
Immune system disorders	+	25	223	248	10.1		+	150	821	18.3		
	+	100	720	820	12.2	1.0	+	31	216	12.6	1.0	0.8764
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	+	31	217	248	12.5		+	100	721	12.2		
	+	51	769	820	6.2	0.6	+	23	224	9.3	1.5	0.1083
Nervous system disorders	+	24	224	248	9.7		+	52	769	6.3		
	+	31	789	820	3.8	0.9	+	9	238	3.6	0.9	0.8555
Renal and urinary disorders	+	10	238	248	4.0		+	32	789	3.9		
	+	24	796	820	2.9	1.8	+	4	243	1.6	0.6	0.2608
Gastrointestinal disorders	+	4	244	248	1.6		+	24	797	2.9		
	+	12	808	820	1.5	0.5	+	8	239	3.2	2.2	0.0708
General disorders and administration site conditions	+	8	240	248	3.2		+	12	809	1.5		
	+	10	810	820	1.2	0.5	+	6	241	2.4	2.0	0.1695
Musculoskeletal, and connective tissue disorders	+	6	242	248	2.4		+	10	811	1.2		
	+	14	806	820	1.7	1.1	+	4	243	1.6	0.9	0.9268
Blood and lymphatic system disorders	+	4	244	248	1.6		+	14	807	1.7		
	+	12	808	820	1.5	0.7	+	5	242	2.0	1.4	0.5356
	+	5	243	248	2.0		+	12	809	1.5		

* Statistically significant ($p < 0.05$).

Table 5. Number of Adverse Events Related to Hepatic Disorder and Reporting Odds Ratio of OTC Combination Cold Remedy and Ethical Drug for Acetaminophen and Ibuprofen

Drug	Total (n)	Case (n)	ROR ^a (95% CI) ^b
JADER total	430587	33271	—
Ethical drug			
Acetaminophen contained	2382	613	4.20 (3.83–4.60)
Ibuprofen contained	415	123	5.05 (4.09–6.23)
OTC combination cold remedy			
Acetaminophen contained	739	149	3.02 (2.53–3.62)
Ibuprofen contained	214	24	1.51 (0.99–2.31)

^a reporting odds ratio, ^b confidence interval.

本解析に使用したデータで投与開始日及び投与終了日が年月日すべて入力されていたものは1084件中539件であった。そのうち投与期間が3日以上 of 報告件数の割合は、16% (85/539件) であった (Fig. 3)。かぜ薬と医療用医薬品が併用されていた症例は6.3% (34/539件) であった (Table 6)。ロキソプロフェン、アセトアミノフェン、アスピリン+ダイアルミネート、及びトラネキサム酸を併用した症例は各々、15件、14件、3件、及び2件であった (Table 6)。

考 察

JADER におけるかぜ薬の有害事象としてステーブンス・ジョンソン症候群が最も多く報告されていた (Table 2)。これは平成21年度から25年度にかけて製造販売業者からPMDAへの報告にあったかぜ薬の主な副作用と同様の結果であった。⁴⁾ JADERを用いたOTC医薬品有害事象のSOC毎の検討から、かぜ薬で“皮膚及び皮下組織障害”が多いことを示している。⁶⁾ また、ステーブンス・ジョンソン症候群発症に関連する医薬品として非ステロイド系抗炎症剤やアセトアミノフェンが知られている。^{8,10)} 今回のわれわれの結果は、これらの報告と一致している。

PMDAの重篤副作用疾患別対応マニュアル薬物性肝障害によると、解熱消炎鎮痛薬と肝障害の報告は全薬物中約12.6%と抗生物質について多く、多い順に、ジクロフェナクナトリウム、アセトアミノフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アセチルサリチル酸、メフェナム酸、イブプロフェン、インド

Fig. 3. Administration Period of OTC Combination Cold Remedy

Table 6. Concomitant Use of OTC Combination Cold Remedy and Ethical Drug

Drug name	System Organ Class	Case (n)
Combination cold remedy + Loxoprofen (15 cases)	Skin & subcutaneous tissue disorders	9
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3
	Hepatobiliary disorders	2
	Immune system disorders	1
Combination cold remedy + Acetaminophen (14 cases)	Skin & subcutaneous tissue disorders	9
	Hepatobiliary disorders	4
	Blood and lymphatic system disorders	1
	Gastrointestinal disorders	1
	Renal and urinary disorders	1
	Vulvar erosion*	1
Combination cold remedy + Aspirin (3 cases)	Hepatobiliary disorders	2
	Skin & subcutaneous tissue disorders	2
Combination cold remedy + Tranexamic acid (2 cases)	Gastrointestinal disorders	1
	Skin & subcutaneous tissue disorders	1
	Vulvar erosion*	1

* Preferred Term (not listed in system organ class).

メタシンであった。¹¹⁾ また、総合感冒薬による肝障害も報告されており、臨床型としては、肝炎型が 50.0%，混合型が 32.2%，胆汁うっ滞型が 14.9%，劇症肝炎が 2.9%で、薬物によるリンパ球刺激テスト (DLST) は 63.7%と高率に陽性とされている。¹¹⁾ Table 3 においてかぜ薬の“肝胆道系障害”の ROR は 1 以上のシグナルを示した。アセトアミノフェン含有かぜ薬はその他のかぜ薬に比して“肝胆道系障害”の報告割合が高い傾向が認められた (Table 4)。アセトアミノフェン摂取で重篤な肝毒性が起こると報告されている投与量は成人で 1 回 150–250 mg/kg (体重 50 kg の場合、7500–12500 mg/日) とされている。¹²⁾ アセトアミノフェン含有かぜ薬は 75.6% (152/201 品目, Table 1) と多いが、かぜ薬のアセトアミノフェン 1 日量は OTC 医薬品の添付文書から 270–900 mg であり通常の使用においては重篤な肝毒性は生じないと考えられる。

一方、医療用医薬品のアセトアミノフェンの添付文書警告欄において、“本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し、1 日総量 1500 mg を超す高用量で長期投与する場合には、定期的

に肝機能等を確認するなど慎重に投与すること”，“本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により，アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから，これらの薬剤との併用を避けること”との記載がある。¹³⁾ また，アセトアミノフェンの5-10%はチトクローム P450 (CYP) 2E1により，*N*-アセチルベンゾキノニイミン (*N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine; NAPQI) へと代謝され，引き続きグルタチオン抱合されて尿中へと排泄される。NAPQIは肝細胞の各種酵素・タンパクなどとの反応性が高く，NAPQIがなんらかの原因により肝細胞内で多量に生成され蓄積すると肝障害を引き起こすとされる。一般に高齢者では硫酸抱合能やグルタチオン合成能が低下しており，肝障害が発症し易いと考えられる。また，慢性の飲酒者ではCYP 2E1が誘導されており，グルタチオン濃度が低下していることから，肝障害の発症が起こり易く重症化する危険性がある。さらに，CYP 2E1を誘導するフェノバルビタールやイソニアジドなどの薬物が併用されている場合，アセトアミノフェン代謝を阻害している可能性があり，中止した場合にはアセトアミノフェンからNAPQIへの代謝が促進され，肝障害を発症し易いことが考えられる。¹¹⁾ 薬物性肝障害の多くの症例は早期発見により薬物投与中止により速やかに回復するとされているが，一部においては発見の遅れや，個体差により重篤化することがある。したがって，薬剤師はかぜ薬使用患者の年齢，飲酒の有無，アセトアミノフェン含有医療用医薬品，フェノバルビタールやイソニアジドとの併用の確認を行うことが，早期発見により肝障害リスクを回避するために重要である。また，全身倦怠感などの症状の有無を聴取して肝障害リスクを示唆する症状があれば肝機能検査などの受診勧奨する必要がある。¹¹⁾

今回検討したかぜ薬201品目のうち，アセトアミノフェン含有かぜ薬は75.6% (152/201品目)，イブプロフェン含有かぜ薬は23.9% (48/201品目)とその両者でほとんどを占めていた。さらにJADER有害事象報告件数においても，アセトアミノフェン含有かぜ薬858件，イブプロフェン含有かぜ薬256件，エテンザミド含有かぜ薬58件，アスピリン含有かぜ薬6件と，アセトアミノフェン含有あるいは

イブプロフェン含有かぜ薬の占める割合が多かった。したがってアセトアミノフェン含有及びイブプロフェン含有かぜ薬に着目して詳細な検討を進めた。

添付文書及びインタビューフォームでは，アセトアミノフェン及びイブプロフェンともに肝機能障害・黄疸が重大な副作用に記載されていたが，いずれも頻度は不明であった。一方，アセトアミノフェン含有医療用医薬品と異なりイブプロフェン含有医療用医薬品の“重大な副作用”には，消化性潰瘍・胃腸出血・潰瘍性大腸炎，急性腎不全・間質性腎炎・ネフローゼ症候群，無菌性髄膜炎（いずれも頻度不明）の記載があった。統計学的に有意ではないが，イブプロフェンの“胃腸障害”の相対リスク比は，2.2 ($p=0.07$) と1を超えていた (Table 4)。したがって，添付文書情報と今回の結果から，イブプロフェン含有かぜ薬ではNSAIDsの代表的な有害事象である消化管障害に注意する必要があると考えられた。アセトアミノフェンの“胃腸障害”の相対リスク比が0.5となった理由は不明である。

European Medicines Agency (EMA) のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC) が行ったレビューにおいて，高用量のイブプロフェン (2400 mg/日以上) を使用している患者で，心臓発作，脳卒中などの心血管障害のリスクがわずかに上昇することが報告されている。¹⁴⁾ かぜ薬におけるイブプロフェンの1日量は多くが450 mgであり，通常の用法であれば2400 mgには及ばないと考えられた。今回，心血管障害の有害事象を示唆する結果は認められなかった。

また，SOC“肝胆道系障害”に関してアセトアミノフェン及びイブプロフェンの医療用医薬品又はかぜ薬におけるRORを算出した結果，医療用医薬品ではアセトアミノフェン及びイブプロフェンとともにシグナルが検出された。一方，かぜ薬においてはイブプロフェンのROR 95% CI 下限値は1を下回った。この理由については不明だが，イブプロフェン含有医療用医薬品の添付文書¹⁵⁾では成人1日量600 mgに対し，今回解析したかぜ薬のイブプロフェンの1日投与量は400-450 mgと少なかった。用量の違いによる有害事象の発現プロファイルの解析は今後の検討課題としたい。

Table 1のかぜ薬の添付文書の多くには，“5-6回服用しても症状がよくなりえない場合は服用を中止

し、この文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談してください”と記載されていた。一般的にかぜ薬の服用は1日3回とされている場合が多いため、最大2日間服用しても効果がない場合には、医師あるいは薬剤師などに相談が必要と考えられる。今回、患者の詳細な服用回数は不明であるが、投与期間が3日以上との報告が16%あった (Fig. 3)。長期服用は副作用リスクを増加させるほか、他疾患による症状をマスクすることにより治療を遅らせる可能性がある。したがって服用の際は使用上の注意を厳守するよう、薬剤師及び登録販売者は販売時に説明するべきである。

医療用医薬品の同種同効薬と OTC 医薬品が同一期間に処方されていた症例が 6.3% 存在していた。医師又は薬剤師が患者に対していずれかの薬品の服用の中止を指導又は提案した場合も考えられるため、実際に OTC 医薬品と医療用医薬品が同時に服用されていたかどうかの確認は難しいが、重複服用の潜在的リスクには注意する必要があると考える。

JADER に有害事象報告があり添付文書情報が公開されていたかぜ薬(リスク区分のない4件は除く)は第2類 OTC 医薬品に分類されていた。OTC 医薬品のうち要指導医薬品及び第1類 OTC 医薬品は薬剤師による情報提供が義務付けられているが、第2類 OTC 医薬品については販売時の薬剤師からの情報提供は必須ではない。しかし、薬剤師による OTC 医薬品の適正使用の推進及び副作用の早期発見のための情報収集の作業は第2類 OTC 医薬品であっても必要と考えられる。

長谷川らは、JADER を用いた OTC 解熱鎮痛剤の成分分類に基づき有害事象プロファイルを検討し注意すべき副作用について示している。¹⁶⁾ OTC 解熱鎮痛消炎剤と同様にかぜ薬においても、ステープルス・ジョンソン症候群が最も多く報告されていた。OTC 解熱鎮痛剤及びかぜ薬の有害事象報告が多い上位3つの SOC は、“皮膚及び皮下組織障害”、“肝胆道系障害”、及び“免疫系障害”と共通していた。

多くのかぜ薬及び OTC 解熱鎮痛薬のアセトアミノフェンやイブプロフェンなど薬効成分は解熱鎮痛薬とかぜ薬であり違いがないことからかぜ薬及び OTC 解熱鎮痛薬の有害事象プロファイルに類似性が認められることが推察される。しかしながら、長

谷川らは OTC 解熱鎮痛剤においてアセトアミノフェン含有の有無で“肝胆道系障害”の発現に差はないとしているが、今回のかぜ薬を対象とした検討では、アセトアミノフェン含有かぜ薬はその他のかぜ薬に比して“肝胆道系障害”の報告割合が高い傾向が認められた。今回、投与期間が3日以上との報告が16%あったことから、アセトアミノフェン含有かぜ薬の漫然とした長期投与などの影響も一部存在したかもしれない。OTC 医薬品の使用状況の正確な把握は困難であることから、やはりアセトアミノフェンによる肝障害リスクには OTC 解熱鎮痛薬、かぜ薬にかかわらず注意が必要と考えられた。

JADER のような大規模有害事象自発報告データベース中には、対象となる有害事象が発生していない患者が存在しないため、単純に ROR を用いて副作用リスクの定量的評価を行うことは困難である。^{17,18)} また、過少報告、報告バイアス、及び詳細な患者背景が不明であることから因果関係を含む正確な結論を導き出すことはできない。一方、OTC 医薬品に対する大規模な臨床研究実施が難しいことから、わが国最大の有害事象ビッグデータ JADER を活用する意義はあると考える。われわれは、JADER 解析の信頼性の限界の中でアセトアミノフェン配合かぜ薬が、他のかぜ薬より肝胆道系障害を上昇させるリスクを示唆する結果を得た。本仮説はよくコントロールされた疫学研究により将来検証されることが必要と考えられる。

JADER などの自発報告の有害事象シグナルを検討した論文の多くは、注目する医薬品に対する注目する有害事象のシグナル検出として、副作用報告データベースの全データを対象として単純な ROR を算出することが多い。¹⁹⁾ したがって、既報の様々なシグナル検出指標値との比較を考えた場合、多くの研究グループと同様に、全データを対象とする算出方法が望ましいと考えられる。一方、サブグループ解析として、PMDA は、JADER データを特定のポピュレーションに絞り込みシグナル指標値を算出する Ad hoc 解析の有用性を検討している。²⁰⁾ 研究目的に合致したサブグループ解析を行うことで、比較的精度の高いシグナル検出指標値を求めた報告²¹⁾もある。注目する投与薬剤群、特定の有害事象群、患者群、疾患群に絞り込んだデータを対象とした解析は重要と考えられる。今後、様々な OTC 医

薬品の使用状況や医療用医薬品の併用状況、患者背景などに応じたデータセットを解析することにより、精度の高いシグナル検出指標値を求めることが可能になると考えられる。しかし、JADERのような自発報告では、特にサブグループのバイアスの制御が困難であるため、そのRORの解釈は極めて注意深く行われる必要があると考える。¹⁶⁾

今後、セルフメディケーションの推進によりOTC医薬品使用が一層進むと予想される。一方、多くの消費者が自己判断でOTC医薬品を購入、使用している。²²⁾したがって、OTC医薬品の有害事象は見逃され易く、発見が遅れる恐れがある。長谷川らは、JADERの有害事象報告者割合の解析から、OTC医薬品が被疑薬となる有害事象報告者に占める消費者自身あるいは薬剤師の割合が、医療用医薬品が被疑薬である場合の割合に比べて高いことを示している。¹⁶⁾したがって、消費者のOTC医薬品の使用状況把握における薬剤師による役割は大きいと考えられた。

謝辞 本研究の一部はJSPS科学研究費17K08452の助成で実施したものである。

利益相反 梅津亮冴は、(株)マイクロンの社員である。その他の著者に開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Prime Minister of Japan and His Cabinet. “Japan Revitalisation Strategy —JAPAN is BACK—”: http://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/saikou_jpn.pdf, cited 6 July, 2017.
- 2) National Tax Agency. “No. 1131 Self-medication zeisei to jurai no iryouhi koujo tonosen-taku tekiyou.”: <https://www.nta.go.jp/taxanswer/shotoku/1131.htm>, cited 6 July, 2017.
- 3) Ministry of Health, Labour and Welfare. “Self-medication zeisei (iryouhi koujo no tokurei) ni tsuite.”: <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000124853.html>, cited 6 July, 2017.
- 4) Consumer Affairs Agency. “News Release, 2015.4.8, Shihanyaku no fukusayou de jushouka surukotomo! Shokishoujo ga detaraishi, yakuzaishi ni soudan shimashou.”: http://www.caa.go.jp/safety/pdf/150408kouhyou_1.pdf, cited 11 May, 2017.
- 5) Safety Division, Ministry of Health, Labour and Welfare. “Codein rinsanen touno shounitouno shiyou seigen ni tsuite,” 2017: <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000168848.pdf>, cited 11 May, 2017.
- 6) Umetsu R., Abe J., Ueda N., Kato Y., Nakayama Y., Kinoshita Y., Nakamura M., *Yakugaku Zasshi*, **135**, 991–1000 (2015).
- 7) Sasaoka S., Matsui T., Hane Y., Abe J., Ueda N., Motooka Y., Hatahira H., Fukuda A., Naganuma M., Hasegawa S., Kinoshita Y., Nakamura M., *PLoS One*, **11**, e0164309 (2016).
- 8) Abe J., Umetsu R., Mataka K., Kato Y., Ueda N., Nakayama Y., Hane Y., Matsui T., Hatahira H., Sasaoka S., Motooka Y., Hara H., Kato Z., Kinoshita Y., Inagaki N., Nakamura M., *J. Pharm. Health Care Sci.*, **2**, 14 (2016).
- 9) Poluzzi E., Raschi E., Piccinni C., De Ponti F., “Data Mining Techniques in Pharmacovigilance: Analysis of the Publicly Accessible FDA Adverse Event Reporting System (AERS),” Chap. 12., ed. by Karahoca A., In-Tech, Rijeka, 2012, pp. 265–302.
- 10) Mockenhaupt M., Viboud C., Dunant A., Naldi L., Halevy S., Bouwes Bavinck J. N., Sidoroff A., Schneck J., Roujeau J. C., Flahault A., *J. Invest. Dermatol.*, **128**, 35–44 (2008).
- 11) Ministry of Health, Labour and Welfare. “Jutoku fukusayo shikkanbetsu taiou manual: yakubutsusei kanshougai.”: <http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0804002.pdf>, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Web, cited 21 August, 2017.
- 12) Brunton L. L., Knollmann B. C., Hilal-Dandan R., “Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics,” 13th ed., McGraw-Hill Education, New York, 2017.
- 13) AYUMI Pharmaceutical Corporation. “CALONAL® Tab. 200・300・500”: http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/112429_1141007F1063_4_02.pdf, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Web,

- cited 21 August, 2017.
- 14) National Institute of Health Sciences. “Overseas Drug Safety Information” Vol. 13, No. 11, 2015: <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly13/11150604.pdf>, cited 21 August, 2017.
 - 15) Kaken Pharmaceutical Co., Ltd., “BRUFEN®”: http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/200022_1149001D1160_1_06.pdf, cited 25 August, 2017.
 - 16) Hasegawa S., Hatahira H., Naganuma M., Shimauchi A., Sasaoka S., Motooka Y., Fukuda A., Abe J., Nakao S., Kato Y., Ohmori T., Iguchi K., Nakamura M., *Yakugaku Zasshi*, **137**, 1301–1311 (2017).
 - 17) van Puijenbroek E. P., Bate A., Leufkens H. G. M., Lindquist M., Orre R., Egberts A. C. G., *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **11**, 3–10 (2002).
 - 18) Nakamura M., *Yakugaku Zasshi*, **136**, 549–556 (2016).
 - 19) Sasaoka S., Matsui T., Hane Y., Abe J., Ueda N., Motooka Y., Hatahira H., Fukuda A., Naganuma M., Hasegawa S., Kinosada Y., Nakamura M., *PLoS One*, **11**, e0164309 (2016).
 - 20) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. “Data mining shuho no dounyu ni kansuru kentou kekka houkokusho 2009”: <http://www.pmda.go.jp/files/000147997.pdf>, cited 21 August, 2017.
 - 21) Umetsu R., Abe J., Ueda N., Kato Y., Matsui T., Nakayama Y., Kinosada Y., Nakamura M., *Biol. Pharm. Bull.*, **38**, 1689–1699 (2015).
 - 22) Nakamura T., *Yakuzaigaku*, **67**, 80–82 (2007).