

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790147

研究課題名(和文) 医薬品取り違えリスクを定量的に評価するための薬名及び外観類似度指標の構築

研究課題名(英文) Development of similarity measures of "drug names" and "appearance of PTP sheets" for quantitatively evaluating risk of confusion errors

研究代表者

佐藤 宏樹 (SATO, Hiroki)

東京大学・薬学系研究科・助教

研究者番号：80451855

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：医薬品の「名称」及び「外観」の類似は、医薬品の取り違えを誘発する重要な要因であり、取り違えを防止する上で、その類似度を定量化する適切な指標が不可欠である。本研究では、既存の薬名類似度指標 vwhtfrag を改良した m2-vwhtfrag を構築した。さらに、PTP シートの外観要素(シートの色、印字の色、錠剤の色、シートのサイズ、錠剤のサイズ)を組み込んだ外観類似度指標を構築した。これらの指標を取り違えの原因分析や対策立案に活用することで、より安心・安全な医療の実現につながると期待される。

研究成果の概要(英文)：The similarity of "drug names" and "appearance of packaging for medicines" (e.g., PTP sheets of tablets or capsules) are important factors to induce confusion errors. To avoid these medication errors, suitable indicators for quantifying the degree of similarity are essential. In this study, improved measure (m2-vwhtfrag) was developed by modifying the existing measure (vwhtfrag). Furthermore, we developed novel appearance similarity measure incorporating aspects of the appearance of the PTP sheet (sheet color, print color, tablet color, sheet size, tablet size). Utilizing these measures for analysis of cases and planning of countermeasures, it is expected to lead to achievement of safe and secure medication.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学、医療系薬学

キーワード：類似度指標 薬名類似 外観類似 医療安全 取り違え

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 薬物療法の高度化の一方で、人為的な投薬ミスによる被害が大きな社会問題となっている。投薬ミスによる社会的損失に関して、本邦では信頼のおける調査結果がないものの、米国では医療ミス全体による経済損失は逸失利益も含めると年間 500 億ドル (5 兆円) にものぼるとの調査結果があり、そして医療ミスにしろ投薬ミスの割合は 20% 程度と推定されていることから、投薬ミスの問題の大きさがうかがえる。投薬ミスの最大の原因は薬の取り違いである。すなわち、全投薬ミスの 25% は医薬品名の類似による取り違いにより生じ、33% が包装や外観の類似による取り違いにより生じているとされている。

医薬品の取り違いの防止や安全対策のためには、医薬品取り違い因子の分析が必須であるが、未だに行われていない。医薬品取り違い事例の分析にあたっては、医薬品の類似度を、類似因子ごとに定量化する必要があり、そのための適切な指標が不可欠である。我々の研究グループではこれまで、医薬品名の類似度を定量化するための指標 (vwhtfrag) の構築に成功している。この指標は、調剤の場面で実際に起こった取り違い事例を用いて最適化されているが、医薬品名の文字列の一致を定量化した指標であり、文字列長の差の影響が加味されていない。一方、包装や外観の類似に関しては、現在までに適切な定量的指標は報告されていない。

(2) 一方で近年、ジェネリック医薬品の使用促進が図られている。先発医薬品同士であれば類似していないほうが投薬ミスの回避につながる。しかし、ジェネリック医薬品の外観が対応する先発医薬品と「似ていること」は、「取り違い」につながる等の短所がある一方で、変更時に患者に与える不安や抵抗感が少ない等の長所もある。しかし、実際にどのような外観のジェネリック医薬品が望まれているのかを調査した報告はほとんどない。

## 2. 研究の目的

(1) 本研究では、医薬品の取り違いを誘発する要因のなかで、上記に述べたように特に重要な「医薬品名」及び「外観」といった類似因子について、その類似度を定量的に評価可能な指標の構築を目指す。さらに、実際に起こった取り違い事例を収集し、構築した指標の有用性を検証する。すなわち、

すでに構築されている薬名類似度指標を、文字列長の差をパラメータとして組み込んだ指標に改良し、医薬品取り違い因子の分析に用いるための最適化を行い検証することを目的とする。

医薬品の大部分を占める PTP シート包装の製剤に焦点を絞り、類似度を定量化するための指標を構築し、検証することを目的とする。

構築した指標について、医療関係者が各

医薬品の組み合わせについて、類似度を計算可能なシステムを構築することを目的とする。

(2) (1) で構築した「外観」類似度指標を有効に活用する上で、実際にどのような外観のジェネリック医薬品が望まれているのかを調査することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 薬名類似度指標の改良

我々がこれまでに構築した薬名類似度指標 vwhtfrag の課題として、これまでの研究において、先頭一致のウエイトを高くする係数を組み込んだ m1-vwhtfrag は、主観的類似度とより高い相関を示したことから、「先頭一致と末尾一致との違いを考慮していない」点、また、非医療従事者を対象に実施した臨床試験において、文字列長の差が大きくなるに従い主観的類似度が低下することが示されたことから、「文字列長の差の影響を考慮していない」点が挙げられる。そこで、vwhtfrag の計算アルゴリズムに、末尾一致に対して先頭一致の寄与を高くする係数と、文字列長の差の寄与を表す係数を組み込み、新規指標 m2-vwhtfrag を構築した。

過去に行った薬剤師間情報交換・研修システム (アイフィス) に登録する薬剤師を対象としたウェブアンケート調査において収集された「取り違えたことのある医薬品名の組み合わせ」182 組 (商標部分 [カタカナ部分] が似ているもの) に、日本薬剤師会により収集された組み合わせ 227 組を加え、重複を除いた計 395 組を正例、医薬品名の商標部分 6,110 個から「ランダムに作成した組み合わせ」3,950 組 × 10 セットを負例とした。正例の指標値が閾値以上を真陽性 (TP)、閾値未満を偽陰性 (FN)、負例の指標値が閾値未満を真陰性 (TN)、閾値以上を偽陽性 (FP) とすると、検出の「感度」は  $TP / (TP + FN)$ 、「特異度」は  $TN / (TN + FP)$  により定義される。感度と特異度の相乗平均を目的関数 (判別性) とし、負例 10 セットに対する目的関数の平均値が最大となるように、係数 A~E と閾値を求めた。

既存指標 vwhtfrag、特徴量 (cos1、htco、edit) についても同様に閾値を求め、m2-vwhtfrag と比較した。また、過去に実施した臨床試験で得られた主観的類似度と最適化した m2-vwhtfrag による指標値との相関を検討した。

### (2) 外観類似度指標の構築

これまでに行った研究において、薬剤師を対象としたウェブアンケート調査より、PTP シート外観の類似に影響すると考えられる要素として、PTP シートの色、錠剤の色、印字の色などの色、および、錠剤の形、シートサイズなど大きさが挙げられた。そして、

シート、錠剤、印字の3つの要素の色について、色の違い(色差)と主観的類似度との関係を非医療従事者を対象として検討したところ、主観的類似度はこれら要素の色差が大きいほど直線的に低下し、特にシート色の影響が大きく、錠剤色の影響はシート色の9割程度、錠剤色の影響はシート色の5割程度であった。さらに、シートサイズと錠剤および印字の面積の違いと主観的類似度との関係を非医療従事者を対象として検討したところ、主観的類似度はシートサイズの比が大きくなるほど直線的に低下し、シート全体に対する錠剤もしくは印字の面積割合の比が大きくなるほど低下した。そこで、PTPシートの各部位(シート、錠剤、印字)の色差、シートサイズ、錠剤の面積をパラメータとし、PTPシートの類似度を数値化する外観類似度指標を構築した。

過去に薬剤師を対象としたアンケートで収集した「似ている PTP シートの組み合わせ」を正例、「ランダムに作成した組み合わせ」を負例とし、上記と同様の目的関数を用いて、正例と負例を最も良く判別できる外観類似度指標の閾値を求めた。

### (3) 類似度算出システムの構築

薬名類似度指標に関しては、過去に構築した vwhtfrag について、類似度を計算可能なウェブブラウザベースのシステムを構築している。本研究では、新たに構築した外観類似度指標に関して、ある PTP シートに関する情報(シート色、錠剤色、印字色、シートサイズ、錠剤サイズ)を入力することで、外観類似度の高い PTP シートを検索できるウェブブラウザベースのシステムのプロトタイプを構築した。

### (4) 外観類似に関する意識調査

平成 25 年 4 月~5 月に、インターネットによる薬剤師間情報交換・研修システム(アイフィス)に登録している薬剤師を対象に、ウェブサイト上でアンケートを行った。剤形ごとに先発品と対応する後発品の外観は似ていた方がよいか、所属医療機関で採用後発品を決める際に対応する先発品との外観類似を考慮するか等を主な質問項目とした。

調査会社に依頼し、2014 年 1 月にウェブアンケートを実施した。対象は、医療機関から処方された内服薬を半年以上継続して服薬している 40 歳以上の男女とし、現在服用している医薬品をジェネリック医薬品に変更すると仮定した場合に希望するジェネリック医薬品の外観およびその理由などとした。

## 4. 研究成果

### (1) 薬名類似度指標の改良

構築した m2-vwhtfrag の計算アルゴリズムを図 1 に示す。M2-vwhtfrag は、先頭一致に関する係数が 2.5、文字列長の差に関する

係数が 0.15 のとき(既存の係数 A は 0.7、係数 B は 0.05、係数 C は 0.00)に最も良い判別性を示し(正例を正しく判別した割合: 0.972、負例を正しく判別した割合: 0.968)、このときの閾値は 0.46 であった。

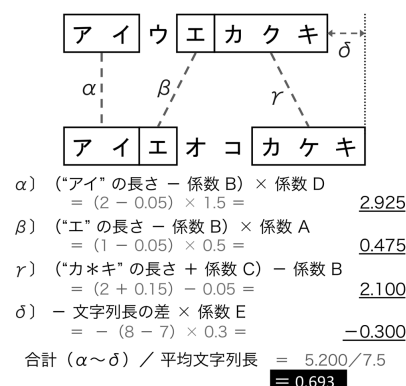


図 1. m2-vwhtfrag のアルゴリズムの概略

係数 A: 先頭・末尾以外の一一致のウェイトを低くする [0 < A < 1](例: 0.5)

係数 B: 連続した一致のウェイトを高くする [0 < B < 1](例: 0.05)

係数 C: 視覚的に類似したカタカナを一一致とみならず(半一致)[0 < C](例: 0.15)

係数 D: 末尾よりも先頭の一一致のウェイトを高くする [1 < D](例: 1.5)

係数 E: 文字列長の差の影響 [0 < E](例: 0.3)

構築した m2-vwhtfrag による正例と負例の判別性は、vwhtfrag よりも高かった(目的関数 0.97 vs 0.94)。また、他の特徴量よりも良い判別性を示した。さらに、m2-vwhtfrag 指標値は、臨床試験による主観的類似度と高く相関した(r<sup>2</sup>=0.8805)。

構築した m2-vwhtfrag の指標値が閾値 0.46 よりも大きい医薬品名の組み合わせでは、取り違えが生じる可能性が高いと予測することができ、取り違え防止対策に m2-vwhtfrag を活用できると考えられる。また、m2-vwhtfrag 指標値は、主観的類似度と高い相関性を示したことから、医薬品名の類似性評価にも用いることができると考えられる。

### (2) 外観類似度指標の構築

下記の外観類似度指標を構築した(図 2)。

外観類似度指標 =
- 係数 A × シート色の色差
- 係数 B × 錠剤色の色差
- 係数 C × 印字色の色差
- 係数 D × シートの縦の長さの比 × 横の長さの比
- 係数 E × 錠剤の面積比

図 2. 外観類似度指標のアルゴリズムの概略

ここで、各係数は過去に行った試験において求めた各変数を横軸、主観的類似度を縦軸としてプロットしたときの直線の傾きである。

構築した外観類似度指標の指標値は、似ている PTP シートの組み合わせのほうがランダムに作成した組より高く、指標値の閾値を -9.0 として区切ったときに目的関数が最大となり、似ていると感じられる PTP シートの組み合わせと、ランダムに作成した組み合わせを最も良く判別できた。また、過去の試験で主観的類似度を検討した PTP シートの組み合わせのうち、指標値が閾値より高いものは主観的類似度も高かった。

構築した外観類似度指標値が閾値 -9.0 よりも大きい医薬品名の組み合わせでは、薬剤師あるいは非医療従事者が外観を似ていると感じる可能性が高いと予測することができると考えられる。構築した外観類似度指標は、PTP シートの外観の類似性を数値的に評価する初めての指標であり、外観類似性の客観的評価に用いることができると考えられる。

### (3) 類似度算出システムの構築

薬名類似度指標に関しては、改良前の vwhtfrag について、類似度を計算可能なウェブブラウザベースのシステムを構築している。今後、既存のシステムの計算アルゴリズムを今回構築した m2-vwhtfrag の計算アルゴリズムに置き換えることで、利用者が簡単に医薬品名の類似度を算出することができるようになると考えられる。

新たに構築した外観類似度指標に関して、ある PTP シートに関する情報（シート色、錠剤色、印字色、シートサイズ、錠剤サイズ）を入力することで、外観類似度の高い PTP シートを検索できるウェブブラウザベースのシステムのプロトタイプを構築した（図 3）。

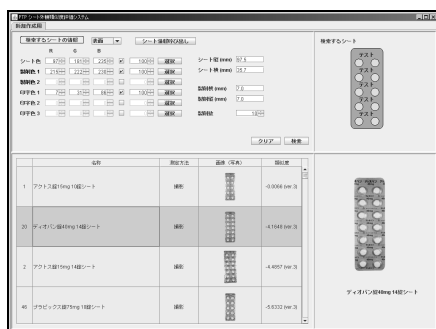


図 3 . PTP シート外観類似度評価システム

本システムはプロトタイプであり、システム検証用の PTP シートデータしか内包しておらず、今後、様々な製薬企業の PTP シートのデータを実装することにより、より有用なシステムとなるであろう。

これら、「薬名類似度」および「外観類似度」の算出システムに関しては、実際に医療現場や製薬企業において、類似性の評価に用

いてもらうことが取り違えの防止につながる。そこで、今後は、我々と綿密な協力体制にある NPO 法人 医薬品ライフタイムマネジメントセンターと共同し、研究成果の実装を行っていきたい。これにより、「薬名類似」および「外観類似」に起因する取り違えについて、客観的な類似度指標値を評価することが可能となり、より詳細な原因分析を行うことが可能となり、取り違え対策の立案に活用できると考えられる。

### (4) 外観類似に関する意識調査

薬剤師を対象とした調査では、ジェネリック医薬品の PTP シートの外観は、患者にとっては対応する先発医薬品と似ている方がよい（似ている方がよい 84%、似ていない方がよい 4%）、薬剤師にとっては似ていない方がよいという意見が多く（同 27%、35%）、総合的に判断しては似ている方がよいという意見が多かった（同 55%、9%）。

患者を対象とした調査では、ジェネリック医薬品の PTP シートの外観は、対応する先発医薬品と「PTP と製剤本体ともに似ているほうが良い」と回答した患者は 19.2%、「ともに似ていないほうが良い」と回答した患者は 20.3% とほぼ同じ割合であった一方で、「どちらでも良い」と回答した患者が 51.7% と最も多かった。「どちらでも良い」と回答した理由として、「見た目は気にしない」という意見が最も多かった（約 80%）。

これまで、ジェネリック医薬品の外観が対応する先発医薬品と「似ていること」は、「取り違え」につながる等の短所がある一方で、変更時に患者に与える不安や抵抗感が少ない等の長所もあるとされ、外観類似の是非が議論されてきた。上記調査によると、ジェネリック医薬品の外観は対応する先発医薬品と似ている方がよいとする薬剤師が多い一方で、患者の大半はどちらでもよいと考えていることが明らかとなった。取り違え防止の観点から、先発医薬品同士であれば似ていないほうがよいのは明らかであるが、ジェネリック医薬品と対応する先発医薬品の外観に関しては、様々な意見があることを考慮しなければならないと考えられる。

(5) 本研究では、改良型薬名類似度指標と新規外観類似度指標を構築した。これらの指標を用いて医薬品取り違えによるインシデント・アクシデント事例を大規模に分析することにより、取り違えにおける薬名もしくは外観の類似度の影響を定量的に判断できるようになり、より効果的な取り違え対策を立案できると考えられる。さらに、類似度を事前評価できることから、製薬企業が類似した医薬品を作成しないようにすることも可能である。これらのことは、最終的には投薬ミスを減少させ、より安心・安全な医療の実現につながる

ると期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)  
なし

〔学会発表〕(計4件)

- (1) 佐藤 宏樹、玉木 啓文、澤田 康文、医薬品の薬名及び外観の類似性の定量的評価指標の構築、第7回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、2013年11月23～24日、東北大学片平キャンパスさくらホール(宮城県仙台市)
- (2) 玉木 啓文、高橋 斉、佐藤 宏樹、三木 晶子、堀 里子、澤田 康文、薬剤師から見て、先発医薬品とジェネリック医薬品の外観は似ていたほうが良いのか?、第23回日本医療薬学会年会、2013年9月21～22日、仙台国際センター(宮城県仙台市)
- (3) 玉木 啓文、佐藤 宏樹、堀 里子、澤田 康文、PTP シートの複数部位の色の違いが主観的外観類似度に及ぼす影響、第22回日本医療薬学会年会、2012年10月27～28日、朱鷺メッセ(新潟県新潟市)
- (4) 佐藤 宏樹、玉木 啓文、三木 晶子、堀 里子、澤田 康文、新規薬名類似度指標 m2-vwhtfrag の構築と評価、医療薬学フォーラム 2012、2012年7月14～15日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)

〔図書〕(計4件)  
なし

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)  
なし

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)  
なし

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等  
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 宏樹(SATOH, Hiroki)  
東京大学・大学院薬学系研究科・助教  
研究者番号：80451855

(2) 研究分担者

なし  
研究者番号：

(3) 連携研究者

なし  
研究者番号：

(4) 研究協力者

澤田 康文(SAWADA, Yasufumi)  
東京大学・大学院薬学系研究科・教授  
研究者番号：80114502

玉木 啓文(TAMAKI, Hirofumi)  
NPO 法人 医薬品ライフタイムマネジメン  
トセンター・主任研究員  
研究者番号：なし