

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460216

研究課題名(和文) 医薬品副作用・相互作用事例収集・評価のための薬局間情報交換システムの構築

研究課題名(英文) Development of information collecting and sharing system for cases of adverse drug reactions and drug-drug interactions in community pharmacy

研究代表者

佐藤 宏樹 (SATO, Hiroki)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・特任准教授

研究者番号：80451855

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、薬局薬剤師が日常業務で患者から聴取した副作用・相互作用情報を収集するシステムを構築し、地域薬局グループにおいて総計 5,379 例の副作用・相互作用情報を収集した。収集した情報から、「眠気」「めまい」「ふらつき」「血圧低下」の症例、「尿閉」「排尿困難」「口渇」「便秘」の症例について、服用薬の添付文書をもとに副作用リスクを評価するアルゴリズムを構築し、副作用リスクポイントと副作用の重篤度との間に有意な関連が認められた。

研究成果の概要(英文)：We constructed a system for collecting information of adverse drug reactions and drug-drug interactions, which a pharmacist in community pharmacy heard from patients in clinical pharmaceutical care. In this system, a total of 5,379 cases of adverse drug reactions or drug-drug interactions were gathered in the regional pharmacy group. Based on the collected informations, we developed an algorithm to evaluate an adverse drug reactions risk in the case of drowsiness, dizziness, lightheadedness, and blood pressure drop and that in the case of urinary retention, difficulty of urination, dry mouth, and constipation. The risk points of adverse drug reactions calculated by this algorithm significantly associated with the severity of adverse drug reactions in cases.

研究分野：医療薬学

キーワード：薬物有害事象 薬物間相互作用 地域薬局

## 1. 研究開始当初の背景

医薬品の安全性を担保し、適正使用を推進する上で、副作用を早期に発見し対処することは重要な課題である。医薬品開発段階の臨床試験からの情報では稀な副作用を見いだせないなどの限界があり、市販後の副作用情報の収集の重要性が増している。本邦では、医薬品医療機器等法（旧薬事法）第 68 条の 10 の規定に基づき、薬剤師を含む医療関係者等は、医薬品等の使用によって発生する健康被害等（副作用等）の情報を厚生労働大臣に報告しなければならない（医薬品・医療機器等安全性情報報告制度（以下、報告制度））。この報告制度では、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止する観点から報告の必要があると判断した情報（症例）を報告の対象としており、報告するか否かは医療関係者等の判断による。

このような、自発報告制度は医療関係者の善意に依存したシステムであり、実際の医療現場では軽視、無視され、報告されない場合がかなり存在するとされる（*Clin Eval* 39(3):613-636, 2012）。また、重篤なもの、新規のもの、上市後早期に見出されたものなどに偏っていると考えられる。さらに、医療現場において医師が患者の軽微な副作用の訴えや、他施設の併用薬・市販薬などのすべてを短い診療時間内で聴取するのは困難であり、医師に直接訴えるのを遠慮し薬剤師に訴える患者もいるなど、薬局薬剤師だけが把握することになる患者の副作用（相互作用を含む）の訴えは少なくないと考えられる。

以上のように、医薬品適正使用の中での副作用・相互作用情報の収集において、薬局薬剤師の果たす役割は今後ますます重要性を増していくと考えられる。すなわち、薬局薬剤師は、患者の訴える症状を的確に捉え、その情報を評価し、処方医へフィードバックするとともに、患者へ適切な服薬指導を行うことが求められている。しかしながら、このような知識・技能・態度を薬剤師の自己研鑽や研修教育で修得する機会はほとんどない。

## 2. 研究の目的

薬局薬剤師が経験した患者が訴えた副作用・相互作用に関する情報を収集・評価し、共有することで、薬剤師に求められる患者の訴える症状を的確に捉え、その情報を評価し、処方医へフィードバックするとともに、患者へ適切な服薬指導を行う知識・技能・態度が研鑽可能になると考えられる。本研究では、薬局薬剤師が把握した患者が訴えた副作用・相互作用情報を、効率的に収集可能なシステムを構築し、収集した副作用情報を解析・評価することで、薬剤師による副作用・相互作用情報収集の有用性を探るとともに、薬剤師がその情報を評価し、処方医へフィードバックするとともに、患者へ適切な服薬指導を行う薬剤師の知識・技能・態度の研鑽に活用可能か検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 医師・薬剤師の副作用報告に対する意識調査

医師、薬剤師を対象にウェブアンケートを行い、副作用報告をした経緯、報告先、報告した理由、報告時に考えること、報告しない理由を聞いた。調査は、医師向け総合医療情報サイト（日経メディカル）に登録する医師を対象に 2015 年 10 月 30 日～11 月 2 日、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に 2015 年 3 月 27 日～5 月 9 日に行った。

### (2) 副作用・相互作用情報収集システムの構築

ウェブサーバー上に構築したデータベースに、ウェブブラウザインターフェースを介して、薬局薬剤師が日常業務で作成された薬歴簿の情報をもとに、薬局店舗から副作用・相互作用情報を入力できるシステムを構築した。

データベースの入力項目として、【患者に関する情報】年代、性別、被疑薬、何が起きたか？（患者の訴えなど）、どうなったか？（経過など）等、【薬剤師による付加情報】重篤度、添付文書記載の有無、メーカー報告の有無、医師への疑義照会、併用薬、副作用因果関係（Naranjo）、相互作用因果関係（DIPS）、副作用報告の有無等を設けた。

### (3) 副作用・相互作用情報の収集・解析

地域薬局チェーン（72 店舗、薬剤師約 420 名）の協力の下、通常業務の服薬指導で得られた副作用や相互作用の症状に関連した情報を構築したデータベースに入力してもらった。

収集された副作用情報について、患者の年齢、性別、副作用の症状、重篤度、被疑薬、被疑薬との因果関係について集計した。なお、医薬品と副作用の因果関係の評価には Naranjo スコア（*Clin Pharmacol Ther* 30(2): 239-245, 1981）を用いた。

### (4) 副作用・相互作用情報の解析

収集された情報の処方内容から副作用の発生強度を予測可能なアルゴリズムを検討した。まず、副作用が添付文書のどの項目に記載されているかに応じて薬剤ごとに点数を付けた。次に、添付文書に薬物動態学的な相互作用が記載されている組み合わせを併用していた場合には、その薬物の血中濃度の変化に応じてリスクポイントを増減させた。最後に、各症状の中で最高点について、単純和もしくは被疑薬にウエイトを置いて合計する方法で、処方全体のリスクポイントを算出した。

なお、本研究は、本学薬学系研究科における倫理審査委員会の承認を受けて実施した。

## 4. 研究成果

### (1) 医師・薬剤師による副作用報告の意識

アンケートに回答した医師 (n=200) 薬剤師 (n=249) のうち、副作用を報告した経験があるのはそれぞれ 73%、72% であり、報告件数は 2~5 件程度がともに最も多かった。報告経験がある医師 (n=146) の 73%、薬剤師 (n=180) の 50% は「全て製薬会社の MR や学術」へ報告しており、一部でも PMDA に報告しているのはそれぞれ 10%、29% だった。彼らは、報告する時に「因果関係が不明確なのでためらう」、「良く知られている副作用なので必要ない」、「報告方法が面倒・煩雑」等の考えを持っていた。一方、報告経験のない医師 (n=54) 薬剤師 (n=69) が報告しない理由は、「報告に値する副作用を見いだしたことがない」、「因果関係が不明確なのでためられる」、「良く知られている副作用なので必要ない」等の意見が多かった。

回答者の約 7 割が副作用報告の経験を有していたものの、報告件数は 2~5 件程度と少なかった。また、因果関係が不明確なことやよく知られている副作用であることが、報告を阻害する要因となっている可能性が示唆された。

## (2) 副作用・相互作用情報収集システム

構築したシステムの画面の一部を図 1 に示す。



図 1. 副作用・相互作用収集システム  
左：閲覧画面、右：入力画面

## (3) 副作用・相互作用情報の収集

研究期間全体で総計 5,379 例の副作用・相互作用事例を収集した。2014 年 10 月 21 日時点で収集された 4,414 症例のうち、副作用症例について解析を行った。

患者の年齢は 4,330 例で入力があり、10 歳未満 170 例 (3.9%) 10~20 歳代 276 例 (6.4%) 30~40 歳代 896 例 (20.7%) 50~60 歳代 1,307 例 (30.2%) 70~80 歳代 1,284 例 (29.7%)、90 歳以上 397 例 (9.2%) であった。患者の性別は 3,217 例で入力があり、男性 891 例 (27.7%) 女性 1,443 例 (44.9%) 不明 883 例 (27.4%) であった。

副作用の重篤度は 1,190 例で入力があり、軽度が最も多く 398 例 (33.4%) 続いて中等度が 336 例 (28.2%)、重度が 88 例 (7.4%) 368 例 (30.9%) が不明であった。

被疑薬は 4,127 例で延べ 4,543 薬剤が入力され、ATC 分類に準じて種別すると、神経系作用薬が最も多く 1,056 薬剤 (23.2%) 続いて循環器系作用薬 548 薬剤 (12.1%) 呼吸器系作用薬 532 薬剤 (11.7%) となった。

被疑薬との因果関係は 1,946 例について

Naranjo スケールによる評価が行われており、「可能性がある (possible)」と評価された症例が最も多く 1,477 例 (75.9%)、次に「可能性が高い (probable)」と評価された症例が 447 例 (30.0%)、「疑わしい (doubtful)」が 16 例 (0.8%) 「明らかな (definite)」が 6 例 (0.3%) であった。

副作用の症状を器官別大分類によって分類すると、最も報告数の多かったのは胃腸障害で 1,630 例、続いて皮膚障害 875 例、神経系障害 620 例であった。MedDRA/PT (基本語) による分類では、多い順に悪心、傾眠、発疹であった。

なお、相互作用症例は 5 例のみであった。

薬局薬剤師によって報告された副作用の症状は、直接的に死亡や障害につながるような重篤なものは少なかったが、患者の QOL を低下させ、服薬ノンコンプライアンスにつながり、治療継続を左右するものが多く含まれた。薬局薬剤師による副作用報告を促進するとともに、集積症例を医薬品適正使用に役立てることは、非常に重要であると考えられた。

## (4) 副作用・相互作用情報の解析

2015 年 5 月末時点で収集されていた 4,843 例のうち、薬剤師が「眠気」「めまい」「ふらつき」「血圧低下」として捉えた症例は、それぞれ 322 例・184 例・164 例・16 例、また、「尿閉」「排尿困難」「口渇」「便秘」として捉えた症例は、それぞれ 7 例、14 例、100 例、123 例であった。

これらのうち、服用薬に関する十分な情報と重篤度の情報が得られた症例について、リスクポイント合計と副作用の重篤度 (軽度・中等度・重度) との関連を検討したところ、有意な関連が認められた (図 2、3)。

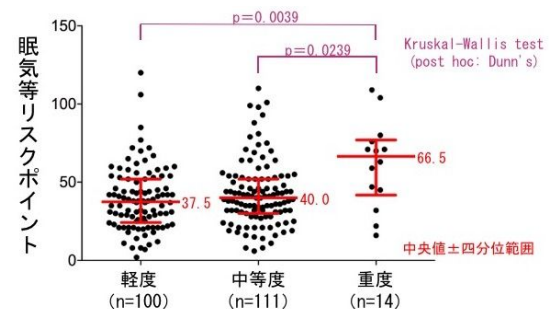


図 2. 重篤度と眠気等リスクポイントの関係

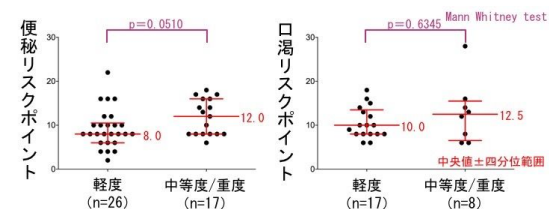


図 3. 重篤度と便秘、口渇リスクポイントの関係

また、構築した副作用リスク評価法の妥当性について、別のデータを用い、眠気、めまい、ふらつき、血圧低下等により惹起すると

考えられる「転倒」と服用薬剤との関連を検討したところ、同様に副作用リスクポイントと転倒との間に有意な関連が認められた。

本研究で用いた副作用リスク評価法は、服用薬からこれらの副作用を予測できる可能性がある。また、薬剤師により報告される副作用情報は、副作用評価に利用可能な有用な情報であることが示唆された。

#### (5) 薬剤師の研鑽方法の構築

薬剤師による副作用報告の促進と教育・研修のため、週に1回、週ごとの症例をまとめたメールマガジンの配信を行った。

さらに、構築したシステムを改修し、報告された副作用について詳細な情報を付加した教育用コンテンツを掲載する機能を持たせた。これにより、報告の質や量が改善される可能性が示唆される。

#### (6) まとめ

本研究で構築した副作用・相互作用情報収集システムは、地域薬局の薬剤師が日常業務の中で患者から聴取した副作用・相互作用情報を効率的に収集できるシステムとなる可能性が示唆される。また、収集された副作用情報は、処方内容を評価するアルゴリズムを構築するなど、副作用に関する評価を行うのに十分なものであり、医薬品適正使用の推進に活用可能な有用な情報になると考えられる。さらに、収集した情報を薬剤師間で共有することで、薬剤師の知識・技能・態度の研鑽に活用可能である可能性が示唆される。

#### 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3件)

中嶋 瞳、佐藤 宏樹、笹嶋 勝、澤田 康文、地域薬局における副作用情報収集・解析・評価システムの構築(第2報)、第25回日本医療薬学会年会、2015年11月21日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

佐藤 宏樹、澤田 康文、医師、薬剤師は副作用情報をどう捉え、どう報告しているか?、第25回日本医療薬学会年会、2015年11月21日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

中嶋 瞳、佐藤 宏樹、笹嶋 勝、澤田 康文、地域薬局での副作用・相互作用情報収集・解析・評価システムの構築、薬局薬剤師による副作用・相互作用の評価アルゴリズムの構築、第24回日本医療薬学会年会、2014年9月28日、名古屋国際

会議場(愛知県名古屋市)

〔図書〕(計0件)

なし

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

なし

取得状況(計0件)

なし

〔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・  
特任准教授  
研究者番号: 80451855

##### (2) 研究分担者

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

##### (3) 連携研究者

なし

##### (4) 研究協力者

中嶋 瞳(NAKAJIMA, Hitomi)  
五十嵐 翔平(IKARASHI, Shohei)