

# 医薬品情報学

2009 March

No.4

Vol.10

## Infor-view

サリドマイド再承認とリスク管理の課題 佐藤 嗣道

## 総説

医薬品情報データを理解するための統計モデルの活用 吉村 功

Beers Criteria日本版の開発と意義 今井 博久

## 連載

医療安全管理体制 第4回 薬局の立場から  
地域薬局における医療安全管理体制について 安田 能暢、安部 好弘

## 投稿論文

原著 姫路獨協大学薬学部における早期体験学習前後の学生アンケート調査  
清原 義史 他

原著 クラスター分析による構造類似性と薬効・薬理情報の相関性の検討と  
副作用予測 浜田 真向、土橋 朗

原著 粉碎調剤後の安定性の情報に関する調査・検討 増田 和司 他

短報 厚生労働省局長通知に基づく「医薬品販売名変更および医薬品コード  
変更情報」の現状に関する研究 高橋 美由紀 他

資料 OTC医薬品における添付文書情報の実態調査  
- かぜ薬および解熱鎮痛薬について - 中村 光浩 他

---

施設紹介 MR認定制度の概要と今後の課題 近澤 洋平

第26回 JASDI-NET委員会 レポート 内倉 健

---

日本医薬品情報学会

# 目 次

|            |   |             |    |
|------------|---|-------------|----|
| Infor-view | サリドマイド再承認とリスク管理の課題                                | 佐藤 嗣道       | 2  |
| <hr/>      |   |             |    |
| 総 説        | 医薬品情報データを理解するための統計モデルの活用                          | 吉村 功        | 5  |
| 総 説        | Beers Criteria 日本版の開発と意義                          | 今井 博久       | 12 |
| 連 載        | 医療安全管理体制 第4回 薬局の立場から<br>地域薬局における医療安全管理体制について      | 安田 能暢、安部 好弘 | 18 |
| 投稿論文       | 姫路獨協大学薬学部における早期体験学習前後の学生アンケート調査                   | 清原 義史 他     | 22 |
| 原 著        | クラスター分析による構造類似性と薬効・薬理情報の相関性の検討と副作用予測              | 浜田 真向、土橋 朗  | 29 |
| 原 著        | 粉碎調剤後の安定性の情報に関する調査・検討                             | 増田 和司 他     | 40 |
| 短 報        | 厚生労働省局長通知に基づく「医薬品販売名変更および医薬品コード変更情報」<br>の現状に関する研究 | 高橋 美由紀 他    | 47 |
| 資 料        | OTC 医薬品における添付文書情報の実態調査<br>—かぜ薬および解熱鎮痛薬について—       | 中村 光浩 他     | 53 |
| <hr/>      |   |             |    |
| 施設紹介       | MR 認定制度の概要と今後の課題                                  | 近澤 洋平       | 58 |
| <hr/>      |   |             |    |
|            | 第26回 JASDI-NET 委員会 レポート                           | 内倉 健        | 62 |
|            | 投稿規定  |             |    |
|            | 原稿カード   |             |    |
|            | 会則  |             |    |
|            | 入会申込・変更方法   |             |    |
|            | 活動報告  |             |    |

# Infor-view

## 医薬品情報学

### サリドマイド再承認とリスク管理の課題

東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座 佐藤 嗣道

#### 1. サリドマイドの再承認

サリドマイド(製品名: サレド<sup>®</sup> カプセル 100)の製造販売が、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を適応症として2008年10月16日に厚生労働大臣により承認された。この薬は、かつて鎮静・催眠薬として1958年にわが国で承認され、いわゆるサリドマイド薬害事件が大きな社会問題となった後にその承認が取り消された歴史をもつ。サリドマイドは50年の歳月を経て再び承認されたことになるが、その催奇形性は何ら変わっておらず、新たな胎児の被害を1例も起こすことなく使用が続けられるようリスク管理を行っていくことが課題である。それと同時に、本稿では、サリドマイド治療を必要とする全ての患者が承認されたサリドマイド剤を使用できることを保障することが重要であり、それが被害防止にもつながることを強調したい。

サレド<sup>®</sup>は2008年12月に薬価収載されたが、販売開始が2009年2月にずれ込み、しかも実際の医療機関への納入は、1~2施設を除いて2009年4月以降に順次行われる見込みだという。サレド<sup>®</sup>の販売開始後も多数の患者が個人輸入によってサリドマイドを使わざるを得ないという異例の事態が進行している。

#### 2. 米国のリスク管理システム(S.T.E.P.S.)

米国では、1998年にSystem for Thalidomide Education and Prescribing Safety(S.T.E.P.S.)というリスク管理プログラムの実施を条件にサリドマイドが承認された。適応外使用を含む全てのサリドマイド使用を製薬企業のセンターが中央で一元的に管理するシステムで、事前に教育/説明を受け登録された医師/薬局(院外を含む)/患者だけがこの薬を処方/調剤/服用できる。医師は処方ごとに自動応答の電話で妊娠検査の結果(妊娠可能な女性のみ)と説明の義務を果たしたかをセンターに報告し、問題がなければ薬を処方できる。患者は避妊等について定期的に電話でセンターに直接報告する(自動応答の電話かオペレーターに話すかを選択できる)。処方せんを受け取った薬剤師は自動応答の電話でセンターに問い合わせ、医師と患者の回答に問題が

ないことが確認されると調剤が許可される。このシステムは第三者機関により評価され、改良が重ねられてきた。1998-2004年に約12万4千人がS.T.E.P.S.に登録された結果の報告<sup>1)</sup>によれば、妊娠可能な女性約6千人(5%)のうち1人が治療中に妊娠し自然流産したが、それ以外には胎児への曝露例はなかった。

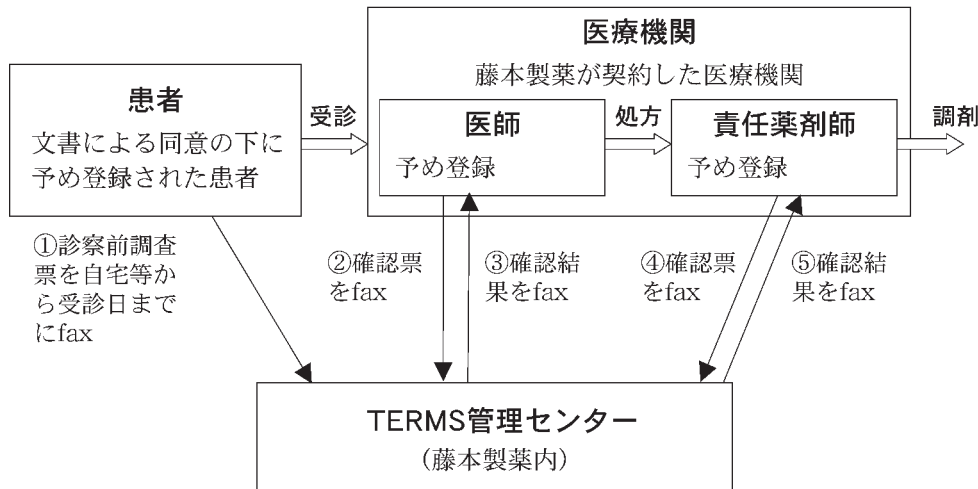
サリドマイドのリスク管理で鍵となるのは、患者自身が家庭で薬を適切に管理し、確実な避妊を必要に応じて行うことである。この観点からみると、センターが患者から直接報告を受けることが、医療機関での妊娠検査の実施とともに、S.T.E.P.S.のもっとも重要な機能と言える。とくに男性が服用する場合には、サリドマイドは精液(および精子)に移行するので、男性患者は(たとえ精管結紮をした場合でも)コンドームを用いて精液を女性パートナーに触れさせないことが重要であり、この点の確認は患者から直接聞き取る以外にない。

#### 3. 藤本製薬のリスク管理システム(TERMS<sup>®</sup>)

日本では、藤本製薬が作成した「サリドマイド製剤安全管理手順」(Thalidomide Education and Risk Management System: TERMS<sup>2)</sup>)の実施を条件にサリドマイドが承認された。TERMSは、S.T.E.P.S.と同様に、サリドマイドに関する教育の実施と薬の流通・処方・調剤・使用を一元的に管理するシステムからなっている。まず、医師、薬剤師、患者(と家庭内の薬剤管理者)および卸業者に対し、リーフレットの配布、スライドによる患者への説明、教育用ビデオ(サリドマイド被害者がメッセージを話す場面がある)の視聴により、サリドマイド薬害事件の歴史とこの薬の催奇形性についての教育がなされる。

サリドマイドを扱う医師、責任薬剤師、患者および卸業者は、藤本製薬のTERMS管理センターにあらかじめ登録される。医師、責任薬剤師、患者は、図のように、避妊や薬の管理など患者が守るべき事項の実施について処方ごとに確認し、その結果をfaxで管理センターに報告する。とくに、患者からは受診前に医師・薬剤師には見せずに調査票

処方ごとに以下の手順を満たさないと、サリドマイドが患者の手に渡らない



①診察前調査票

患者自身がチェックして送付（医師・薬剤師には見せずに送付）。主な質問項目：自宅での薬の管理（保管、紛失、譲渡、自己廃棄）、避妊と妊娠（妊娠可能な女性と男性患者）。

②医師の確認票

医師が患者と一緒にチェックし送付。主な質問項目：避妊／妊娠／妊婦との性交渉（妊娠可能な女性／男性患者）、薬の共有・譲渡・廃棄。

④薬剤師の確認票

院内調剤に限定。処方医師と同一医療機関の責任薬剤師が患者と一緒にチェックして送付。主な質問項目：自宅での薬の管理（保管、紛失）。

図. TERMS (Thalidomide Education and Risk Management System) における処方ごとの確認  
[図の作成責任：佐藤嗣道]

を送信してもらい、医師・薬剤師とは独立に情報を得る。受診時に医師が患者と一緒に確認事項をチェックした後、薬剤師が患者と一緒に確認事項をチェックする。この一連の過程で合計5回のfaxがやり取りされるが、どこかで問題が見つければ再教育など必要に応じた介入が行われ、それでも問題があると判断された場合にはサリドマイドの処方中止される。

4. TERMS の評価と課題

TERMS は、S.T.E.P.S.と同等以上のものが必要との厚生労働省の認識のもとに作成され、S.T.E.P.S.のもつ基本的な構成要素を満たしている点で評価できる。しかし、次の4つの点がS.T.E.P.S.と異なっており、とくにこれらの点に関する実効性を慎重に評価する必要がある：①日本血液学会研修施設か日本血液学会認定血液専門医であることなどの条件により、薬を供給する医療機関と登録できる医師を大幅に制限していること、②原則として適応外使用には薬を提供しないこと、③院外調剤を認めず院内調剤に限って

いること、④電話ではなくfaxを用いて情報を収集することである。筆者は、これら①から④の点に関連して、サリドマイドのリスク管理上、とくに次の点が課題であると思っている。

1) 必要な患者への供給が保障されること

まず、サリドマイド治療を必要とする全ての患者に承認された製剤が提供される体制を確立することが急務であり、少なくとも上記①の供給制限については見直すべきかもしれない。中央社会保険医療協議会（2008年12月3日）で配布された資料によれば、サレド®の使用患者数は初年度231人、3年度（ピーク時）1,036人と予測され、販売後も承認された製剤が使用できない患者が多数いることが予測されている。また、サレド®の薬価は1カプセル（100mg）6,570円であり、自己負担額（3割）1,971円は個人輸入による製剤の価格（1錠/カプセルあたり最高で千数百円前後）より安いとは言えない。少なくとも今後2年間は、サレド®の供給を受けられない多数の患者が個人輸入によ

リサリドマイドを使用せざるを得ないことに加え、高薬価を理由に医療機関や患者が今後も個人輸入を選択し続ける可能性も否定できない。このような事態を招いてまで医療機関を制限する必要があるのだろうか。S.T.E.P.S.ではサリドマイドを扱う医療機関や医師に特別な制限を加えていないが、その理由は登録により医師・薬剤師・患者の行動を確認し必要に応じて介入することが可能だからであり、胎児への曝露を防ぐというリスク管理のゴールに照らせば医師が血液の専門医であることは必須ではないためと考えられる。TERMSにより医療機関や医師が制限され患者が必要な治療を受けられない事態を放置すれば、本来なら延命やQOLの改善が得られたかもしれない患者から治療の機会を奪うことになりかねず人権上大きな問題である。この点について、早急な改善が求められよう。

## 2) 大多数の医療機関で実施可能なシステムに

S.T.E.P.S.が自動応答の電話を用いるのに対し、TERMSではfaxを用いるが「煩雑である」という意見が既に医療関係者から表明されている。煩雑なために医療機関で逸脱が起こるとしたらリスク管理上大きな問題であり、この点についての評価と必要に応じた改良が必要であろう。TERMSではサリドマイドが処方された医療機関内で調剤が行われることから、合計5回のfaxのうち医師と管理センターとのやり取りについては例えば電話を用いるなどしてfaxの回数を減らすことも検討すべきかもしれない。そもそも、処方ごとの確認が必須なのは妊娠検査の結果を確認することが必要な妊娠可能な女性についてであり、比較的年齢が高い骨髄腫患者の大多数については、処方ごとではなく定期的な確認で十分かもしれない。TERMSが実効をあげるためには、大多数の医療機関で受け入れ可能なシステムでなければならない。

## 3) 個人輸入による使用の一元管理

TERMSでは原則として適応外使用に対する薬の提供を認めておらず、これまでに使用実態のある固形がんやペーチェット病などに対しては今後も長期間にわたり個人輸入による使用が続く可能性がある。リスク管理の観点からは適応外使用も含めて全てのサリドマイド使用が一元的に管理されることが望ましいが、それが困難なら次善の策としてTERMSとは別に個人輸入による使用を一元的に管理するシステムが必要である。厚生労働省は、平成17年度から19年度の厚生労働科学研究<sup>3)</sup>により、個人輸入によるサリドマイドの使用登録システムとしてSMUD (Safety Management system for Unapproved Drugs) をすでに構築しているが、その稼働開始が延々と遅れている。SMUDの稼働開始は喫緊の課題である。

## 5. おわりに：第三者評価への期待

TERMSは、大阪大学大学院薬学研究科の那須正夫教授を中心とする第三者評価委員会によって評価される。患者への電話インタビュー（半年に1回）と医師・薬剤師への書面アンケートをTERMSとは別途に行い、TERMS運用上の問題点を把握する予定である。これらの調査結果とTERMSの運用実績をもとに、胎児への被害を防ぐことができたか、あるいは被害発生につながるような不遵守や逸脱がなかったかを評価し、システムの改善について提言することが期待されている。

米国 Food and Drug Administration (FDA) が2005年に発表したりスク最小化行動計画のガイダンス<sup>4)</sup>には、「薬のリスクを最小化しながらそのベネフィットを損なわないようにすべき」ことが基本原則であり、次の点を考慮することが勧奨されている：「リスク最小化の条件が満たされるなら、可能なかぎりもっとも幅広い薬へのアクセスを保障すること」、「医師・薬剤師・患者の負担が最小なツールを選択すること」、「薬へのアクセスを妨げて患者がインターネットなど他の手段による薬剤の入手に走るような、意図しない結果を避けるようにすること」。TERMSの運用開始にあたり、この勧奨を十分に咀嚼して必要な改善について検討することが望まれる。

## <文献>

- 1) Uhl K, Cox E, Rogan R, et al. Thalidomide Use in the US: Experience with Pregnancy Testing in the S.T.E.P.S. Programme. *Drug Saf* 2006; 29: 321-9.
- 2) 藤本製薬株式会社. サリドマイド製剤安全管理手順. 2008年10月16日.  
[http://www.fujimoto-pharm.co.jp/jp/iyakuhin/TERMS\(Ver.1\).pdf](http://www.fujimoto-pharm.co.jp/jp/iyakuhin/TERMS(Ver.1).pdf) (2009年2月アクセス).
- 3) 久保田潔(主任研究者). 厚生労働科学研究研究費補助金 医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス研究事業「個人輸入による未承認薬の医療機関における安全対策に関する研究」平成19年度 総括・分担研究報告書. 2008年3月.  
<http://square.umin.ac.jp/pe/smud/smud.htm> (2009年2月アクセス).
- 4) Food and Drug Administration. Development and Use of Risk Minimization Action Plans. March 2005.  
<http://www.fda.gov/cber/gdlns/riskminim.htm> (2009年2月アクセス).

# 医薬品情報データを理解するための統計モデルの活用

東京理科大学工学部経営工学科 吉村 功

## Abstract

Researchers involved in biological or medical matters often regard statistics as a tool for detecting significant results based on experiment data. Actually, statistics provides various tools for extracting useful information from experiment or survey data. This article tries to show the usefulness of statistical models in the analysis of data related with medicinal products. The notion of the statistical model is introduced as a mathematical expression of the structure of observed measurements through a simple example of clinical trials. It is followed by two examples in literature that showed the validity of the statistical model. The one is concerned with a drug, Nipradilol, for glaucoma where the depression of intraocular pressure (IOP) is the principal target of therapy. A statistical model that incorporated a cosine function for representing the circadian variation of IOP was applied on the IOP data and successfully realized the efficacious feature of the drug. The other is concerned with an anti-cancer drug, TS-1, adverse events of which were observed through a post-marketing survey. A slip-mixed log-logistic model clearly explained the hazard feature of TS-1 captured by the survey data.

**Key words:** statistical model, case study, glaucoma, TS-1

## 1. 緒言

医薬品に関する情報の主要部分はデータである。データとは「コンピュータに取り入れることができる形式の、数値や文字で表された事実で、それから他の情報が推測できるもの」である<sup>1)</sup>。もっと簡単に言えば、一群の数値とそれに関する属性情報を集めたものである。

個々の医薬品のデータは添付文書と製品概要に要約的に記されており、単純に処方や服用を考えると、これらをよく読むことで当該医薬品の特徴を確認することができる。しかし一歩踏み込んでこれらの記載内容を吟味しようとするときには、原資料を入手して読むことが必要になる。その場合には、データの読み方についてのセンスがある程度必要になる。

逆に、情報を提供する側について考えると、以前は、ランダム化並行群間比較試験における p 値を記載した上で有害事象の頻度を列挙しておけば、有効性と安全性の基本的な情報は提供できたことになっていた。しかし近年では、市販後調査での安全性の吟味が情報源として重要視されているし、承認審査では同種同効薬に対する当該医薬品の位置づけも必要になっている。イレッサやタミフルのように、副作用が社会的に問われた場合には、統計的な因果関係の吟味が結論を確定するのに主要な役割を果たすことになる。検定の p 値を調べるだけでは事足りず、一歩踏み込んだ吟味をした上で、全体像が理解できるような情報を、データに基づいて提供することが必要になっている。

筆者は、このような状況の下で、より価値の高い情報をデータから抽出するには、統計モデルの活用が不可欠だと考えている。以下にこれについての筆者の考えを述べる。

## 2. 統計モデルなるもの

「統計モデル」(statistical model) とは、データとして得られる測定値の内容を、統計学の概念・記号を用いて分析

的に表現したものである。データの「構造モデル」(structural model) と言うこともある。

統計モデルの主要な道具立ては確率変数と確率分布である。実例での議論の前に、仮想的な例でこれを説明しておこう。仮に、開発中の肥満抑制薬 A 剤が、肥満指数 (body mass index; BMI = 体重 kg / 身長 m<sup>2</sup>) を減少させる効果を持つと期待されているとする。BMI が 25~35 の人を 2 n 人 (n が 100 であれば 200 人) 募集してランダムに n 人づつの 2 群に分け、第 1 群の被験者にはプラセボ剤、第 2 群の被験者には A 剤を服用してもらおうという 2 重盲検並行群間比較試験を行うものとする。

第 1 群の第 j 番目の被験者 (j = 1, 2, ..., n) についての、試験開始前の測定で得られている BMI 値を  $x_{1j}$  という記号で表し、プラセボ剤の 24 週間服用後の測定値を  $Y_{1j}$  という記号で表すことにする。同様に、第 2 群の第 j 番目の被験者の測定値を  $x_{2j}$ 、 $Y_{2j}$  という記号で表すことにする。試験開始前の測定値  $x_{1j}$  は十分安定した値であるとする。

このような試験で最も単純に A 剤の有効性を検証するには、測定値に(1)式を想定して効果を評価するのが普通である。ただし、 $\bar{x}_1$ 、 $\bar{x}_2$  は試験開始前の測定値の平均である。

$$\left. \begin{aligned} Y_{1j} &= \mu + \alpha(x_{1j} - \bar{x}_1) + U_{1j} \quad (j=1, 2, \dots, n) \\ Y_{2j} &= \mu + \alpha(x_{2j} - \bar{x}_2) + \beta + U_{2j} \quad (j=1, 2, \dots, n) \end{aligned} \right\} (1)$$

この式の左辺は、試験結果として値が得られる主要測定値を  $Y_{ij}$  という変数で表したものである。

この左辺に登場する変数を「評価変数」あるいは「評価項目」(endpoint) という。添え字は、評価変数を群・被験者について区別するためのもので、第 1 群の第 j 番目の被験者と第 2 群の第 j 番目の被験者はまったく別人である。

(1)式の右辺は、評価変数の意味・内容を分析的に表現したもので、 $\mu$  (ミュー) はプラセボ剤を服用した群での評価変数の標準値、 $\alpha$  (アルファ) は各被験者の評価変数が群の

標準値からずれる大きさを試験開始前の値  $x_{ij}$  に関する係数として表した定数、 $\beta$  (ベータ) はA剤の有効性を体現する定数、 $U_{ij}$  は評価変数の誤差的変動を表す変数である。

(1)式のように評価変数を未知母数や誤差を含んだ式で表現したものが統計モデルである。もし、何かの試験・調査のデータ解析において統計モデルを示せと要求されたら、データ内の評価変数のすべてについて、このような分析的表現を示さなければならない。

上記の統計モデルについて、注意をいくつか述べておこう。

「誤差的変動」(erroneous variability) というのは、評価変数に入ってくる、制御も予測も同定もできないバラツキのことで、統計学ではこれを単に「誤差」(error) と呼んでいる。誤差の最も単純なものは、いわゆる測定誤差であるが、一般には、環境・生活習慣・遺伝子・実験における時間や濃度のゆらぎ、等の影響をすべて含んだバラツキを表している。

統計モデルでは、誤差を、例えば正規分布、2項分布、ポアソン分布、というような確率分布に従う確率変数と想定するのが基本である。「確率変数」(random variable) というのは、指定された確率分布に従って値が実現する変数のことである。実際、同じ薬剤を服用していても、24 週後に実現する値は、図 1 に例示するように、被験者ごとに違った値であり、それにはある種の分布が想定できる。このようにいろいろな値が、ある確率分布に従って実現するものが確率変数である。本稿では、確率変数と考えられる変数を英大文字で表わすことにする。

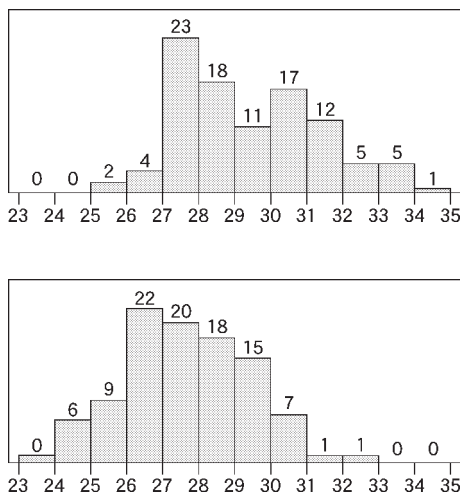


図 1. 仮想例でのデータの形式

上段：プラセボ剤 24 週間服用後の BMI のヒストグラム (単位 kg/m<sup>2</sup>)

下段：A 剤 24 週間服用後の BMI のヒストグラム (単位 kg/m<sup>2</sup>)

(1)式の右辺に誤差的変動を表す変数  $U_{ij}$  が含まれているから、この統計モデルの想定では必然的に、評価変数が誤差的変動を伴った測定値、すなわち確率変数になる。左辺の評価変数を英大文字で表しているのはそのためである。

$\mu, \alpha, \beta$  は、その値を知ることが試験の一つの目的となっている、値が未知の定数である。統計学ではこのような定数を「母数」(パラメータ、parameter) あるいは「未知母数」(unknown parameter) と言う。本稿では母数であることを記号で明示するために、これらをギリシャ文字で表わすことにする。

$x_{ij}$  は実際には測定値であるが、上記の統計モデルではこれを誤差が無視できる程度に十分安定した値、すなわち既知定数と想定している。これらを英小文字で表しているのはそのためである。

上記の構造モデルに含まれている未知母数の意味であるが、 $\alpha$  は、24 週後の各個体の評価変数値が、試験開始前の値の影響で群の標準値からどれくらいずれるかを係数で表したものである。一般には 1 より小さい正数とされるのが普通である。統計学ではこのような項のある統計モデルを「共分散分析モデル」(analysis of covariance model; ANCOVA model) と呼んでいる。

$\beta$  は統計学で A 剤の「効果」(effect) と呼ばれる定数で、 $\beta = 0$  は、A 剤に薬剤効果(この例では肥満抑制効果)が無いことを意味している。裏を返せば  $\beta$  がゼロであるか負であるかを確かめるのが、この臨床試験の主目的ということになる。

### 3. 統計モデルを前提にしたデータ解析

仮想例で説明した統計モデルは、モデルとして最も単純なものである。実際問題では、後で例示するように、もう少し複雑な統計モデルを想定してデータ解析が行われる。

統計モデルが複雑になっても、上記の例のように、誤差をある確率分布に従う確率変数と想定した場合には、「尤度」(ユウド、likelihood) に基づく解析、すなわち尤度原理に基づく解析が統計学の標準になっている。尤度という概念は読者になじみのない概念と思われるので、上記仮想例に基づいて少し説明をしておこう。

仮想例のような試験を実際に行うと、評価変数の値が、図 1 のような内容で得られる。この得られた  $2n$  個の値を  $\{y_{11}, y_{12}, \dots, y_{1n}, y_{21}, y_{22}, \dots, y_{2n}\}$  としよう。統計モデルを仮定し、誤差を確率変数と想定すると、このような値が得られる確率密度が、 $\mu, \alpha, \beta$  といった未知母数の関数として与えられる。この関数あるいは関数値を、これらの未知母数の尤度と言う。統計学では、尤度に対して  $L$  という記号を使う習慣がある。

仮想例のような場合には、誤差を、互いに独立に平均が

0 で分散が  $\sigma^2$  (シグマジジョウ) の正規分布  $N(0, \sigma^2)$  に従う確率変数と想定するのが普通である。 $\sigma^2$  は未知母数で、その正の平方根が「標準偏差」(standard deviation; SD) である。標準偏差は誤差のバラツキの大きさを表す母数である。尤度は、この想定の下で、(2)式で与えられる。

$$L = \prod_{j=1}^n \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{1}{2\sigma^2}(y_{1j} - (\mu + \alpha(x_{1j} - \bar{x}_1)))^2} \times \prod_{j=1}^n \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{1}{2\sigma^2}(y_{2j} - (\mu + \alpha(x_{2j} - \bar{x}_2) + \beta))^2} \quad (2)$$

この式は見たところ複雑で、慣れない人には理解が難しいと思われるが、ここで示したかったことは、尤度が未知母数を含んだ式で表されることだけである。式自体の意味を理解する必要はない。Π という見慣れない記号は、かけ算を意味する英語「product」の最初の文字「p」をギリシャ文字 π (パイ) の大文字 Π にしたものである。すべての測定値 (j=1, 2, …, n) についてかけ算をすることを意味する記号法である。

尤度原理では、尤度を最大にする未知母数の値をその母数の真の値であると断定する。この方法を「最尤法」(maximum likelihood method) と言い、得られる推定値を「最尤推定値」(maximum likelihood estimate) という。最尤推定値を求める算法では、並行的にその母数の信頼区間を求めるのが普通である。

未知母数について、例えば  $\beta = 0$  という帰無仮説の検定を考えると、「尤度比検定」(likelihood ratio test) を用いるのが標準である。詳細は割愛するが、最尤法で得られる信頼区間が帰無仮説での値 (例えば  $\beta = 0$ ) を含まないことと、仮説検定の結果が「有意」(significant) であることは、原理的に同じである。原理的に、と言ったのは、実際の計算には数値計算上のいろいろな変法が存在していて、微妙な違いをもたらすためである。

尤度原理、最尤法、尤度比検定等の用語に慣れていない人は、以上の説明に、何か特殊なことがあると誤解するかもしれないが、実はそうでない。多くの場合、尤度原理に基づく手法はよく知られた統計手法と同じである。

上記の統計モデルは、評価変数が複数の項の和(足し算)で表されるという形式のものである。このようなモデルを「加法モデル」(additive model) と言う。別の見方をすると、この統計モデルの右辺は、未知母数の線形式、すなわち未知母数に定数をかけて加えたものという構造を持っている。このようなモデルを「線形モデル」(linear model) と言う。

加法モデルあるいは線形モデルで誤差に正規分布が仮定できるとき、尤度原理で得られる推定法・検定法は、一般に「分散分析法」(analysis of variance; ANOVA) と呼ば

れるものと一致する。最尤法は最小二乗法と同じになるので、分散分析を行った上で、信頼区間を求めるのが尤度原理による解析ということになる。

加法モデルあるいは線形モデルでない場合には、SAS や SPSS、あるいは R といったソフトウェアを用いることが必要になる。これが上手くできない場合は、然るべき統計家の助力を求めることを勧めたい。

ちなみに、図 1 のデータに最尤法を適用すると、 $\beta$  の信頼水準 90% の信頼区間が (-2.32, -1.28) になる。この区間には 0 という値が含まれていないから、 $\beta = 0$  という仮説は有意水準 5% で否定される。すなわち、BMI 減少効果が認められることになる。

信頼区間で情報を表現することは、単に減少効果が認められるということだけでなく、実際の BMI の減少量が 2 前後であることも示している。統計的に有意かどうかということより、どれくらい減少するかということの方が、健康科学的には意味があるのであるから、検定を行うことより、信頼区間を求めることの方が優れたデータ解析なのである。統計モデルを想定して母数の信頼区間を求めることにはこのような利点があるのである。

#### 4. 緑内障薬の効果を検討した例

前節で述べた単純な例でなく、もう少し現実に意味のある例を、すでに論文として公刊されている事例で紹介しよう。一つは緑内障治療薬についての桑山らの研究である<sup>2),3)</sup>。

緑内障は日本での失明原因第 1 位の疾患で、治療には眼内圧 (intraocular pressure; IOP) を下げることが有効である。これについてある点眼薬 A の効果を調べる臨床試験が行われた。28 人の患者での 1 群試験で、治療は午前 8 時と午後 8 時に点眼するもので、治療開始前と治療開始後の眼圧差で薬効を評価する試験である。

データは治療開始前の 24 時間に 3 時間おきで合計 8 回の測定を行ったものと、治療開始後 1 日目と 90 日目の 24 時間に治療開始前と同じ時間帯で測定を行ったもので、測定値の単位は mmHg である。より具体的には、最初の点眼の午後 8 時を起点として、1 時間後 (午後 9 時)、4 時間後 (翌日午前 1 時)、…、22 時間後 (翌日午後 6 時) の 8 時点が測定を行った時点である。以下に示す統計モデルでは、この測定時点を  $t = 1, 4, \dots, 22$  のように表すことにする。

実際に得られたデータの平均値は、図 2 の上段図で、各時刻の点で示したものである。上方の太実線が治療前、破線が治療開始後 1 日目、点線が治療開始後 90 日目のデータである。

この種のデータに対しての従来の統計解析法は、各時刻に治療開始前と開始後のデータの平均値の差を t 検定で評価するものである。この解析法を適用すると、例えば図 2



上段図の\*印をつけたところで(治療開始後1日)と治療開始前の値の間で(有意水準5%で)有意差が見られる。#印をつけたところで(治療開始後90日)と治療開始前の値の間で(有意水準5%で)有意差が見られる。従来この種の論文では、この結果で眼内圧の低下効果は検証されたとして、後は、医学的あるいは薬学的に有効性を考察するのが普通であった。つまり、統計的に有意な時点があったということだけに統計解析を利用するのである。

これに対して当該論文の著者らは、データにはもっと多くの情報があり、それは統計学的に抽出できるものだと考えた。第一の着眼点は、統計的に有意でない時点にも、点眼直後ほどではなくても薬効はある筈だということである。

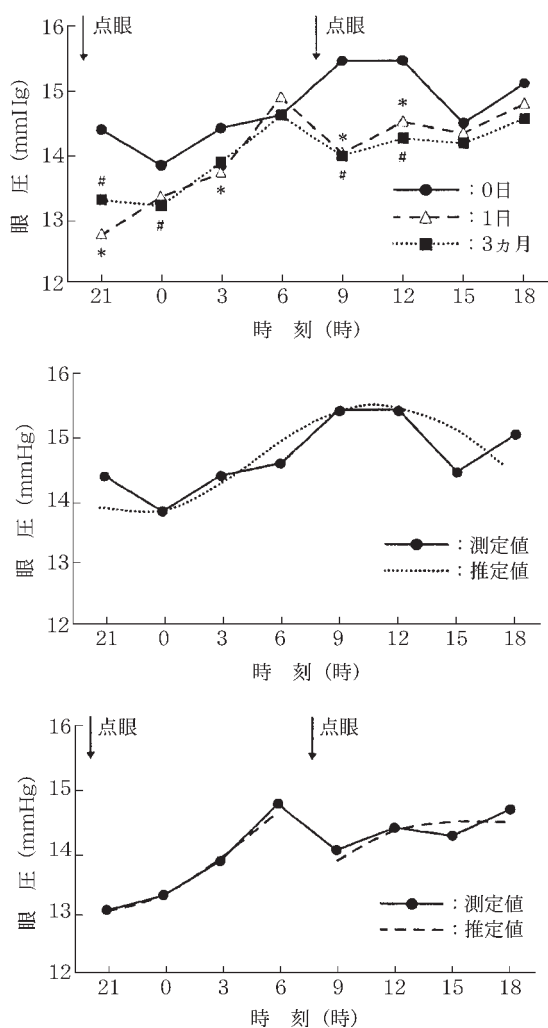


図2. 眼内圧データへの統計モデルの適合性

上段図：28人の眼内圧の平均と標準偏差  
 \*、#は1日後、90日後の平均が治療開始前と有意水準5%で有意差ある時刻  
 中段図：治療開始前のデータ(実線)とモデル(破線)の適合性  
 下段図：治療開始後のデータ(実線)とモデル(破線)の適合性

る。これをなんとか明示しようというのが検討した問題であった。

これに関連して考えた第二の着眼点は眼内圧の日内変動である。生体の常で、眼内圧にも24時間周期の生理的変動がある。これを考慮に入れなければならないので、対応する時点での測定値の差を検討したのであるが、もし、日内変動の法則性を統計モデルに取り入れることができれば、同じ時点での測定値の差にこだわる必要がない。そこで日内変動を統計モデルに取り入れることを考えたのである。

当該論文ではこれについて、眼内圧の日内変動を三角関数、すなわち余弦曲線で近似するという考えを考えた。過去のデータを見たところでは、これが自然だったからである。このようにして、眼内圧の測定値に(3)式に示す統計モデルが想定された。この式の $Y_1(t)$ は治療開始前の時点 $t$ での測定値、 $Y_2(t)$ は治療開始後の時点 $t$ での測定値である。

$$\left. \begin{aligned} Y_1(t) &= \beta_0 + \beta_1 \cos[(2\pi/24)(t - \beta_2)] + U_{1t} & (0 < t \leq 24) \\ Y_2(t) &= \beta_0 + \beta_1 \cos[(2\pi/24)(t - \beta_2)] + \beta_3 + \beta_4 t + U_{2t} & (0 < t \leq 12) \\ Y_2(t) &= \beta_0 + \beta_1 \cos[(2\pi/24)(t - \beta_2)] + \beta_3 & (12 < t \leq 24) \\ &+ \beta_4(t - 12) + U_{2t} \end{aligned} \right\} (3)$$

この統計モデルは、24時間を周期にして眼内圧は変動するとした上で、点眼によって $\beta_3$ だけ眼内圧が低下した後、勾配 $\beta_4$ で直線的に眼内圧の低下量が減少するという考えを想定したものである。式の中で時点を「 $t$ 」と「 $t-12$ 」というように変えてあるのは、1日2回の点眼なので、1回の点眼ごとに効果が更新されるとしたものである。

もしこの統計モデルがデータに良く適合していれば、12時間で眼内圧低下がゼロになるということで、1日2回の点眼が正当化される。それは同時に、何日後でも効果が同じであることを意味するので、対症療法的な意味で1日2回の点眼が妥当であることを示したことになる。

実際に先に示したデータにこのモデルを適用して尤度原理に基づいた解析を行うと、結果として図2の中段図、下段図が得られる。図中の折れ線が実測値の平均を直線つないだもの、破線が統計モデルの母数に推定値を代入して得られる曲線である。治療開始前のデータへの統計モデルの適合はやや悪いが、治療開始後の統計モデルの適合は非常に良いことが見て取れる。

薬効の大きさとその持続時間を意味する $\beta_3, \beta_4$ の推定値と信頼区間はおよそ次のようになる。

$\beta_3$ の推定値は $-1.30$  mmHg、信頼区間は $(-1.67$  mmHg,  $-0.93$  mmHg)

$\beta_4$ の推定値は $0.13$  mmHg/hr、信頼区間は $(0.07$  mmHg/

hr, 0.19 mmHg/hr)

点推定値ではほぼ10時間で薬効が無くなるが、信頼区間による推定値の精度を考慮すれば、1日2回点眼はおおむね妥当な用法であることが確認されたわけである。こういう判断は、モデルを利用したために得られたものであって、単に検定を行うということでは得られない情報である。

以上は原理的な話である。実際には、各測定値が28人の被験者での継続測定値であることを考慮した、「混合効果モデル」(mixed effect model)での解析も必要であるし、治療開始後1日目と90日目の比較も必要である。夜間と昼間で薬効に違いがあるかどうかとも検討すべきことである。そのためには、より高度な統計手法の適用が必要であるが、その説明は本稿の域を超えるので割愛する。関心のある方は原論文を参照していただきたい。

### 5. 市販後調査のデータで抗癌剤の副作用情報を検討した例

新しい薬は、臨床試験で安全性が確認されて市販される。しかし臨床試験での被験者には、合併症を持たない患者など、どちらかというリスクの少ない患者が選ばれる。人数はたかだか数百人で、併用薬を使わないなど、リスクの少ない条件で試験が行われている。従って、臨床試験で確かめられている安全性は、社会一般での使用条件に比べればはるかに安全性の高い条件での結果に過ぎない。一般の使用条件での安全性の確認には、市販後調査が必要である。

市販後調査データは、臨床試験データと違って、整然とした条件に従っていないので、解析では、単に頻度分布を比較する程度にするのが一般である。

しかし、特定の疾患と特定の薬剤の組み合わせに注目する使用成績調査では、その特徴をモデル化して有用な情報を集約することが可能な場合もある。その一例が福島らの研究である<sup>4)5)</sup>。以下にその要点を紹介する。

対象薬剤は抗がん剤TS-1である。抗がん剤は、がん細胞を攻撃すると同時に正常細胞である白血球や赤血球も破壊するので、副作用として血液毒性が現われる。そこで抗がん剤治療では、血液毒性が重篤な有害作用を発現させない範囲で、投与と休薬とを「クール」(cours)という単位で繰り返し、腫瘍縮小効果が最大になるように用法・用量を定めることになっている。クールというのは、ラテン語起源の用語で英語のcourseと同じものである。TS-1の場合、4週の投与の後で2週の休薬をするのが1クールである。

TS-1治療のこのスケジュールは、新薬の承認時に定められているが、その妥当性は市販後の使用成績調査で確認すべきことである。そこでTS-1の投与が行われた患者に対して定期的な血液検査が行われた。血液毒性は検査でしか調べられないからである。

図3は、そのような検査で見出された有害事象の頻度分

布の例である。対象にしたのは、血色素量、白血球数、好中球数、血小板数がある基準値以下になる事象である。

このデータの特徴は、有害事象の観察される頻度が検査日によって左右されることである。実際には、その検査日以前に毒性が発現しているのであろうが、その日を特定できないから、観測値はいわゆる「打ち切りデータ」(censored data)である。このようなデータでは、単純な頻度比較で有用な情報を得ることができない。だからといって、例えば1週間単位に頻度を集約したのでは、治療開始後の有害事象生起時点についての精度の良い情報が得られない。

これについて福島らは、各患者で有害事象が初めて生起するまでの時間(事象生起時間)の分布について統計モデルを想定して、有害事象生起時点の評価を行った。すなわち、事象が生起するまでの時間が図4の左の図に示すような確率分布であると想定し、その形をデータに適合するように定めることを考えた。

より具体的には、確率密度関数が(4)式で示される「ワイブルモデル」(Weibull model)と、(5)式で示される「対数ロジスティックモデル」(log-logistic model)とを統計モデルの候補とした。

$$p(t) = \gamma\lambda(\lambda t)^{\gamma-1} e^{-(\lambda t)^\gamma} \quad (4)$$

$$p(t) = \frac{\gamma\lambda(\lambda t)^{\gamma-1}}{[1+(\lambda t)^\gamma]^2} \quad (5)$$

データにこれらの統計モデルを当てはめるときには、いくつか注意が必要である。第1点は、治療がクールを単位にして休薬期間をもって行われることである。これについて福島らは、図4の右の図に示すように、第2クールが始まるときに新たな分布を重みを小さくして加えるという工夫を入れた。この重みもまた、データに当てはまるように定めることとした。これが当該論文で、「滑り混合ワイブルモデル」(slip-mixed Weibull model)と「滑り混合対数ロジスティックモデル」(slip-mixed log-logistic model)と呼んでいる統計モデルである。

第2点は、図3に示されるデータは、「打ち切りデータ」(censored data)であることを尤度原理適用において考慮したことである。すなわち、有害事象が実際に生じたのは、前回の検査日と当該検査日の間のどこかであって、そのどこであるかは不明であることを考慮したことである。このための技法は「生存時間解析」(survival analysis)の分野でよく知られているものである。

第3点は、図3の縦軸は、有害事象生起確率ではなく「ハザード」(hazard)であることを考慮したことである。ハザードとは、ある時点まで有害事象を生起させていなかった患者が次の単位時間区間(例えば1日)に有害事象を生起する確率である。これはときに、瞬間生起確率と呼ばれるよ

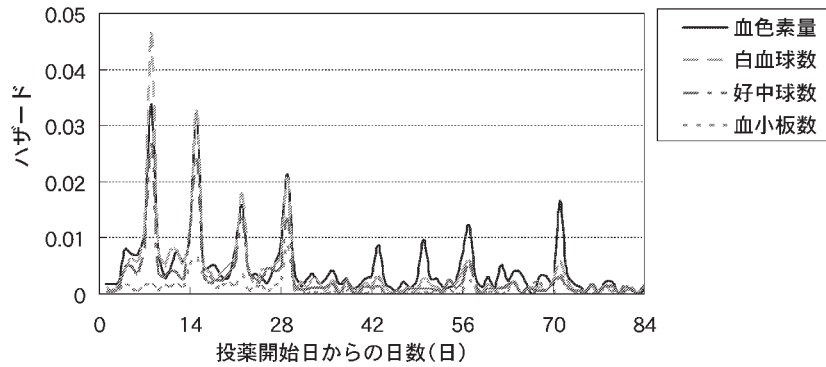


図3. TS-1の有害事象の市販後調査データの例

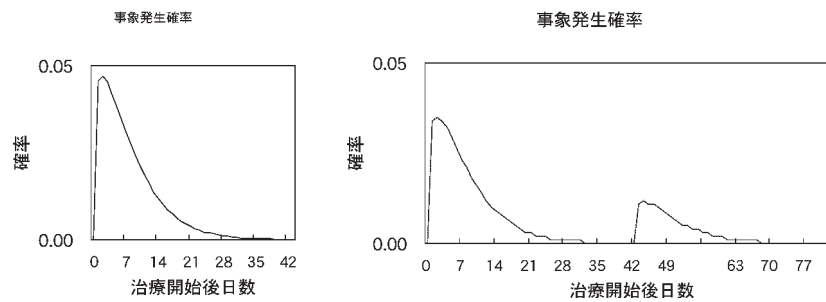


図4. TS-1投与後の有害事象生起時間の分布のモデルの概念図

うに、事象生起の時間分布からある関係で導かれるものであり、尤度原理を適用するときには、その換算を行うことが必要になる。

これらのモデルを実際のデータに当てはめたところ、滑り混合対数ロジスティックモデルの方がデータによく当てはまったので、福島らは、このモデルに基づいて有害事象発現プロファイルを推定した。こうして得られた統計モデルのハザード関数が図5に示すものである。これによると、有害事象は治療開始後3～8日の間に多く出現することになるので、この期間に十分な検査をして症状を把握し、対症療法的治療を施すのが重要ということになる。休薬期間を2週間おくことで、次のクールでの有害事象生起がかなり抑えられることも分かる。このようなことは図3のデータについて頻度分布を調べるだけでは得られない情報であり、統計モデルを想定してデータ解析を行うことの利点であると考えられる。

## 6. 結語

薬学、医学、生物学、健康科学等の分野のデータを扱う統計家が、口を揃えて言う事柄がある。

それは、統計というものを、(1)平均と標準偏差の計算を行ってグラフにすること、(2)論文中のグラフにエラーバーを書き込んで★印をつけること、(3)仮説検定を行うこと、(4)ソフトウェアでピーチを計算すること、と思いきいでいる研究者がこれらの分野に多いことである。統計的データ

解析というのは仮説検定を行うことではなく、データに含まれている情報をうまく取り出すことであるのに、そういう方向性がこれらの分野であまり認められていないことである。

本稿では、そういう現実への対案として、統計モデルの活用で情報利用が高められることを例を通して説明してみた。例えば、現在社会的に大きな問題となっているタミフルと異常行動の因果関係の解明には適切な統計モデルが必要である、というようにこれからの医薬品情報についてのデータの有効利用には、統計モデルの活用が必須であると筆者は考えている。そういう筆者の意図が通じたかどうか、読後感等をお寄せいただければ幸いである。

## 謝辞

株式会社興和の菅波秀規氏と大鵬薬品株式会社の福島彰氏には、本稿を読んでいただき改訂についての意見を頂いた。ここに記して感謝の意を表す。

## 引用文献

- 1) Catherine Schwarz ed. The Chambers Dictionary. Cambridge: Chambers Harrap Publishers Ltd, 1993: 430.
- 2) 桑山泰明, 狩野廉, 中田敦子ら. ニプラジロール点眼の眼圧日内変動に与える薬剤効果. *あたらしい眼科* 2008; **25**: 1426-32.
- 3) Suganami H, Kano K, Kuwayama Y, et al. Compari-

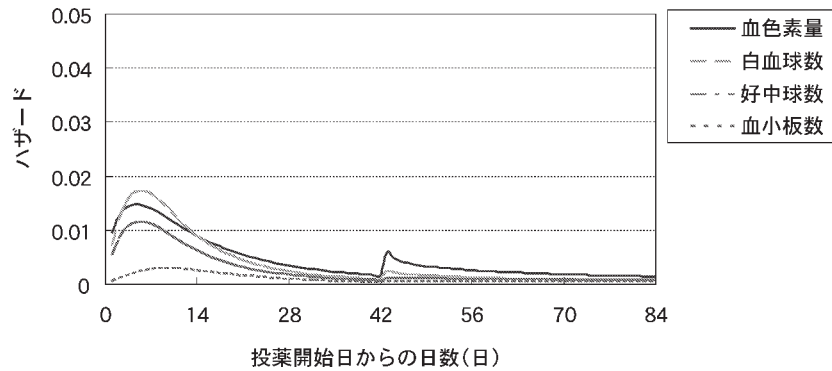


図 5 . TS-1 投与後の有害事象の推定されたハザード

son of methods for parameter estimation in a circular linear mixed effect model incorporating the diurnal variation for evaluating the treatment effects of glaucoma therapy. *Japanese Journal of Biometrics* 2007; **28**: 1-17.

- 4) Fukushima A, Kashiwagi W, Sano M, et al. Estimating a hazard function for each of four items of adverse event induced by the anti-cancer drug TS-1 - Application of slip-mixed log-logistic model for interval censored data. *Japanese Journal of Pharmacoepidemiology* 2006; **11**: 9-21.
- 5) 吉村功. 統計科学と健康科学の相互寄与. In: 小西貞則, 国友直人編. *21世紀の統計科学II, 自然・生物・健康の統計科学*. 東大出版会, 2008: 181-213.

## Beers Criteria 日本版の開発と意義

国立保健医療科学院疫学部長 今井 博久

### 少子高齢社会の薬剤問題

1965年頃の平均寿命は男性で67歳、女性で73歳程度であったが、現在では両性とも十歳以上寿命が延び、一方で出生率が1.32へと四割ほど減少した。人口構成で見ると年齢5歳階級別人口では65歳階級は十代のすべての年齢階級よりも多くなっている。このような少子高齢社会の到来は、高齢者の医療受療を急激に増大させ、とりわけ高齢者に処方される薬剤量を右上がりにし、薬剤師や医師に高齢者の薬剤関連問題を否応無しに取り組むことを要請している。

高齢者の薬剤処方に関連する問題では、かなり以前より多剤処方や過剰投与などが指摘されていた。こうした問題は、わが国だけではなく欧米でも同様に早くから懸念事項となっていた。たとえば、米国のナーシングホームでは平均8種類の薬剤が処方され過剰投与や薬剤管理の問題が指摘され、米国医学研究所 (IOM; Institute of Medicine) の報告書では、高齢患者における危険な薬剤使用や多剤併用など薬剤関連の課題に特に焦点を当てている<sup>1)</sup>。また米国の研究では外来高齢患者の35%が薬剤関連有害事象 (ADE; adverse drug event) を経験し<sup>2,3)</sup>、その医療費が非常に高額になっているとしている<sup>2)</sup>。欧州においては、高齢者の不適切な薬剤処方に関する薬剤疫学の研究が盛んに実施され<sup>4,5)</sup>、8カ国を対象にした調査では6種類以上の薬剤処方の高齢患者が過半数以上で、別の研究報告では平均して6種類の多剤併用があったと報告している。私たちが実施した在宅高齢患者に対する薬剤処方の研究では、平均8.3種類の薬剤が使用されていた。

### Beers Criteria の出発点

米国では、約20年前に高齢患者の薬剤処方に一定の道しるべを示す画期的な研究が行われた。1990年代初め米国のカルフォルニアのMark H. Beers博士らの研究チームは、高齢者の薬剤処方で深刻な状況にあった介護施設に焦点を当てた。介護施設入所者の薬剤処方量は施設に入所していない高齢者の処方量のほぼ2倍であり、多剤投与が多く行われていたが、当時、介護施設における薬剤使用に関する適切性を判定する基準はほとんどなかった。そこで、Beers博士らは、専門家らのコンセンサスにより薬剤を選考するという独創的な手法で、介護施設入所者における「不適切

な薬剤処方を明確に定義する基準」の開発を試みた。そして1991年にArch Intern Med誌<sup>6)</sup>に発表されたのがBeers Criteriaの最初である。この基準は介護施設入所者を対象にしたものであったが、1997年の改訂版では日常診療における65歳以上のすべての高齢患者に対象者を拡大した<sup>7)</sup>。この改訂でBeers Criteriaはかなり洗練され完成度を高めた。2003年の改訂では第一著者がDonna M. Fick博士となり、1997年の基準を再評価し、新たな薬剤を加え、また学術論文から得られた新たな情報を組み入れた<sup>8)</sup>。さらに各薬剤について相対的な重篤度を割り当てることを行った。現在、世界中で使用されているのはこの2003年版である。

### 日本版 Beers Criteria の開発

医療は、その国の制度や文化など社会的要因によって決定される部分が多い。販売される薬剤に関しても規制やシステム、あるいは経済的な理由や製薬会社による要因などにより大きな差がある。そのため、米国で開発されたBeers Criteriaは、わが国でそのまま使用しようとする、わが国で未販売の薬剤がある、投与の用量や回数などが違っている、薬剤処方システムや経済的インセンティブが異なっている、とりわけ患者の背景や事情がかなり違うなどの様々な理由により、不都合な問題が生じる。わが国においてBeers Criteriaを使用するためには、そうした問題を克服しなければならず、わが国の医療事情に合わせた、わが国の専門家による、わが国の患者に向けた、不適切な薬剤処方を防ぐための日本版の開発が不可欠である。こうした認識の下、私はBeers Criteriaを開発したMark H. Beers博士らと共同研究を行って「Beers Criteriaの日本版」を開発することを目指した。高齢者の薬剤ガイドブックあるいは高齢者薬物治療マニュアルといったものを意図したわけではなく、「日本版」そのものの作成を意図した。地域で生活している外来通院の65歳以上の高齢患者および介護施設で生活している虚弱高齢者に対してプライマリケアのレベルにおける不適切な薬剤処方の基準を作成することを目的にした。以下では、便宜上Imai Beers Medication - Prescription Criteria; IBM-PCと呼ぶ。

### 画期的な方法論

Beers Criteriaの優れている点は、その方法論にある。実

際、私自身が日本版を開発したいと考えたのも、その方法論に惚れ込んだからである。これまで欧米でもわが国でも出回っていたものは科学的な方法論に則ったものではなく恣意的に薬剤を選択して一覧表にまとめる、あるいはガイドブック的に編集する、といった類のものであった。しかしながら、Beers Criteria は科学的な方法論に基づいて開発され妥当性と論理性と明示性を持つ基準であり、一旦理解すると極めて納得の行く内容であり、だからこそ瞬く間に世界中に広がり活用されているわけである。Beers 博士は「当初は私たちの論文を担当したレビューアがこの方法論を容易に理解できず納得してもらうのに非常に難儀した」と当時の感想を私に述べていたが、このエピソード自体が Beers Criteria の方法論がいかに独創的であったことを示すものであろう。今回の IBM-PC は、わが国で科学的な方法論に従って開発された最初の薬剤リストであり、かつ「Beers Criteria の日本版」である<sup>9)</sup>。

Beers Criteria は、薬剤が処方される際に (1) 潜在的な有害事象を対象にしているため、実際に起こった有害事象を対象にしていない、(2) 患者にとって「有害となる可能性」と「有益となる可能性」を比較して前者が後者を上回り、かつ他に代替できる薬剤がある場合には、それは潜在的に不適切な薬剤処方 (PIM; potentially inappropriate medication) とする、という例外はあるものの大枠として二つの特徴を持つ。とりわけ (2) は明確であり理解しやすく、受け入れやすい考え方である。

### 意見収斂のデルファイ法

PIM を選考する方法として用いられたのは「デルファイ法」である。デルファイ法とは米国のランド研究所によって開発された方法で「多くの専門家がそれぞれ独自に意見を出し合い、それを相互に参照し再び意見を出し合う、という作業を繰り返す行い、意見を収斂させて行く方法」である。Beers Criteria では、十人前後の専門家からなる薬剤の選考委員会が設置され、デルファイ法に則って委員会の委員らによって薬剤が検討されるという手順を踏んでいる。すなわち、プライマリケア水準における薬剤について「高齢者に不適切な薬剤処方」と判断するか否かについて意見を出し合い、議論と投票を行いながら意見を収斂させ、専門家のコンセンサスを得ることにより PIM が決定された。

### 薬剤選考の専門家委員招集

デルファイ法によるコンセンサスを形成するための専門家委員が招集された。国内ないしは国際的に認められている内科学、臨床老年医学、老年精神神経学、臨床薬理学および薬剤疫学などの領域の専門家に書簡で依頼した。専門家委員は、臨床経験が豊富な人物であり、それぞれの領域

において専門知識を持つ医師または薬剤師から構成された。専門家委員らは、日本国内の様々な地域から選ばれるようにし、東日本 (6 名) および西日本 (3 名) からとした。これは、一般に地域により処方習慣や傾向があり特に東日本と西日本である程度差があると考え、両方の地域からの委員が選ばれ偏りを避ける意味があった。また委員の年齢構成も 40 歳代、50 歳代、60 歳代の委員を数人ずつになるように慎重に配慮した。これも上述した地域の偏りと同じ考え方で、年齢の若い委員と年齢の高い委員では処方の仕方に差があると考え様々な年齢層の委員に参加の依頼をした。

### Beers Criteria と同じ開発手順

私たちは、文字通り「Beers Criteria の日本版」の作成を目指したので、開発の方法論は、Beers 博士らが Beers Criteria を作成した方法および Donna M. Fick らが Beers Criteria の改訂版を作成した際の方法に準拠した。具体的な手順に関して、私は Beers 博士と Fick 博士と方法論について何度も打ち合わせを行い、以下のような 6 つのステップを踏むことにした。すなわち (1) Beers Criteria に掲載されている薬剤 (但し日本未発売を除く) を専門家委員に不適切な薬剤か否かを尋ねる、(2) 候補薬剤を探索するための文献のシステムティックレビュー、(3) 候補薬剤から該当する薬剤を尋ねる第一次質問票の作成、委員らに向けたその質問票の郵送、回答された質問票の回収、(4) 第一次質問票の回答結果の分析、およびそれに基づく第二次質問票の作成、(5) 専門家委員らを招集した会議の開催、会議において第二次質問票を配布して質問票に記載されている薬剤についての議論、委員からの回答の分析、(6) 不適切な薬剤の重篤度を判定することを目的とした第三次質問票を委員らに郵送および回答の回収を経て作成された。ここで明らかのように一覧表の薬剤の源流は、上の 6 段階の (1) Beers Criteria の評価と (2) 文献のシステムティックレビューであり、それらを専門家委員会に諮ったわけである。

### 文献レビュー

まず候補薬剤を選ぶ手順は、先に述べたように、上の (1) Beers Criteria をニュアンスに注意しながら和訳し質問票を作成した。同様に (2) 文献のシステムティックレビューでは MEDLINE を使用し、2001 年 1 月 1 日から 2006 年 8 月 31 日までに発表された英語および日本語の関連論文をすべて検索した。検索式を作成して文献のシステムティックレビューを行った。ここから、表および文献目録を作成した。第二に、手作業で検索を行い、関連文献の引用文献からさらに論文を選択した。それぞれの論文の抄録を読み、候補になりそうな薬剤療法あるいは薬剤について記述があ

るかどうかを調べ、ある場合は本論文を精読した。日本で発売されていない薬剤は除外した。文献のシステマティックレビューから選ばれた候補薬剤を専門家委員に対する質問票に記載した。第三に、第一次質問票を送付する際に専門家委員らに対して、文献検索で選択された候補薬剤以外に、「不適切な薬剤」と委員が考えている薬剤を追加して挙げるように求め、それらを専門家委員会の会議で検討した。

## リッカートスケール

検討された薬剤は (I) 高齢者を不必要なリスクに曝し、それよりも安全性が高い代替薬剤がある、あるいは効果がない等の理由から、65歳以上の高齢患者において「常に使用を避けるのが望ましい」薬剤または薬剤クラス、(II) 65歳以上の高齢者において「特定の病状がある場合に使用を避けるのが望ましい」薬剤または薬剤クラス、といった2つの観点から分類された。この (I) (II) の2つのカテゴリにおいて、それぞれ5段階のリッカートスケールを用いて、記述内容に同意するか反対であるかを評価するように回答者である委員らに依頼した。たとえば、(I)における質問では「ジソピラミドは使用を避けるのが望ましい」という記述に対して回答者は「1. 強く同意する 2. 同意する 3. わからない 4. 同意しない 5. 強く異議を唱える 0. 意見表明はできない」からひとつを回答する。(II)における質問では、特定の症状または診断に対する薬物療法の適切性について回答者に依頼した。すべての質問には、回答者が自分はその質問には適任ではないと感じた場合のために「0. 意見表明はできない」という選択肢を設けた。今回の専門家委員の人数は9名にし、改良デルファイ法により意見を交わしながら、リッカートスケールの点数付けで薬剤を判断していった。計算方法は、第一次質問票における薬剤の質問のそれぞれについて、リッカートスケールの評点の平均値および対応する95%信頼区間(CI)を算出した。95%CIの上限が3未満の場合にその記述内容を今回の基準に採用した。記述または投与に関する質問の95%CIの下限が3を上回った場合は今回の基準から除外した。95%CIに3が含まれる記述は、専門家委員の会議に検討議題として提示され、さらに採用不採用の議論がされた。

## 「エビデンス」と「コンセンサス」

IBM-PCが昨年四月に日本医師会雑誌に発表後された後<sup>9)</sup>、evidence-based medicine (EBM)の正確な方法論あるいは理念を理解しないまま「エビデンスに基づいているのか」と判を押したように質問を受けた。正直なところ、これほどまでやみくもにEBMが金科玉条のごとく使用されているのかと驚きを禁じ得なかった。以下では「エビデンス」と「コンセンサス」に焦点を当てて若干述べたい。第

一に、原著をよく読んでいただければ、それが的外れな質問であることがわかるだろう。上述したように「エビデンス」ではなく9名の専門家委員会による「コンセンサス」によって薬剤が選択された。方法論に不透明な点はまったくない。妥当性と論理性と明示性を備えた科学的な方法論と考えている。無論、完全な方法論は存在しない。採用したデルファイ法の固有の限界点もあるだろうし、専門家委員らの判断も絶対に間違えないことはないだろうし、修正点があれば今後の見直しの際に検討していきたい。

第二に、高齢者の日常診療で使用される薬剤を対象に大規模な市販後調査の実施は容易ではなく、「高齢者に不適切な薬剤処方」のための狭義の「エビデンス」を整えるのは至難の技である。一般に、薬剤の開発手順は、候補物質が決まれば動物実験を経て第I相から第III相の臨床試験が実施される。第III相ではモデル的な患者が参加者として選択されるが、当然、肝臓機能や腎臓機能が低下している患者あるいは高齢者は避けられる。すなわち、肝臓機能や腎臓機能が低下している場合が多い高齢者に対して、市販されている薬剤は健康障害あるいは服用量などに関する安全性が確認されていない。これが市販前評価の限界点である。こうした課題があるために、市販後の薬剤に対して、薬剤関連の健康障害が起きていないかをモニターすることが必要になる。しかしながら、これは簡単な作業ではなく、以下のような問題点がある<sup>10)</sup>。まずは、大規模な調査が必要になる。市販前における薬剤は、効能や副作用など頻繁な健康事象について多くの場合すでに評価がなされている。従って、市販後はこれまで捕捉できなかった事象の検討が対象になり、極めて小さい頻度の事象を探索するために調査規模を非常に大きくせざるを得ない。次に、長い服用期間あるいは長期間を経て発現する様々な健康事象、すなわち遅発性あるいは潜伏性の健康事象の検討が要請され、これは長期間の観察によって明らかになる。改めて説明するまでもなく、これらの実施要件を満たす調査には想像を超えた多額な費用が必要となる。こうした「エビデンス」の獲得を困難にする背景が存在するため、市販後の薬剤評価は困難を極める。加えてわが国では欧米とは異なり大規模データベースは整備されていない。

では、「エビデンス」がなければ高齢者の日常診療で使用される薬剤によって惹起されるADE、とりわけ予防的に避けることができると考えられる有害事象は「(エビデンスが無いので)特に問題なし」と放置されてよいのだろうか。あるいは「避けるのが望ましい」と判断してはいけないのであろうか。Beers博士、そして私たちはそうは考えなかった。「エビデンス」がなくとも(存在するものもあるが)、明確な方法論によって未然にADEを避ける方策、すなわちBeers Criteriaを考案したのである。第一級の医師や薬剤師が、経験的に有害事象が惹起される可能性が高い薬剤は

何れかという問いに対して、一定の科学的な方法論に従って「コンセンサス」を形成することによって該当する薬剤を選択したのである。金科玉条的に「エビデンス」があるものしか認めないというならば、おそらく永久に高齢者の ADE をほとんど予防できないであろう。

## IBM-PC の位置付け

ここでは具体的に EBM の方法論における適用妥当性の検討について考察してみよう。「長時間型ベンゾジアゼピン (LBZ) と短時間作用型ベンゾジアゼピン (SBZ) を比較して転倒と骨折の頻度に差があるか」というテーマで MEDLINE によって検索し「差がない」といういくつかの文献を見つけたとする。しかしながら、対象者はすべて欧米人である。すなわち、玄関からトイレ、お風呂に至るまで段差が多い、階段も急勾配である、など欧米とかなり異なる住宅環境で生活する日本人に対してそのまま研究結果を当てはめることはできない。すなわち、適用妥当性の検討が必要であり、この場合では適用に無理がある。エビデンスを得るのは難しく、また得たとしても目の前の高齢患者に処方する前に、適用妥当性の検討があり、さらには患者の価値観や人生観を尊重しながら薬剤処方決定される。最終的には、日本人を対象にした臨床疫学研究が蓄積され、臨床現場において現実感覚でその知見が浸透し、やがて専門家委員らにも容認されれば、IBM-PC にも反映されるだろう。

また IBM-PC はどんな位置付けにあるのか、というやや回答に窮する質問もあった。「IBM-PC は厳格に遵守されなければならないのか、法的な規制なのか」という意味のようであった。当然、法的拘束力を持つ、あるいは絶対的基準であるという位置付けではない。医療の安全と質の向上のために「避けることが望ましい」薬剤処方である。それ以上でもそれ以下でもない。様々な臨床の場面において、ある患者には適切と判断される薬剤処方を、この基準によって不適切な薬剤処方と判定してしまうこともあるかもしれない。専門家委員らによる今回の会議でも、基準に採択された薬剤を投与しなければならない場面が必ずあるという意見が出された。実際、どうしても使用しなければならない場合があるだろう。委員らは、そうした場面があることを認識しながら薬剤に投票した。その結果として選択された薬剤のリストである。

「網羅性について不完全である」「薬剤の数が少ない」といった批判を述べる人もいるだろう。これは少々身勝手な批判であり、網羅性は IBM-PC の開発の趣旨では元々ない。簡便性を担保する上で十分な薬剤数と考えている。Beers Criteria は世界中で支持されているが、リストの薬剤数が少なすぎるという批判は、私の知る限り聞いたことがない。

この IBM-PC は代表的な薬剤を掲載している。たとえば抗うつ薬のアミトリプチリン (トリプタノール) やイミプラミン (トフラニール) が抗コリン作用が強いとの理由で挙げられているが、掲載されていないクロミプラミン (アナフラニール) は不適切な薬剤ではないのか、という質問が出るかもしれない。クロミプラミンは抗コリン作用が強く、同様に不適切な薬剤と分類される。すなわち、IBM-PC に掲載されている薬剤と同様な薬効 (特に副作用) を持つ同類薬剤群の薬剤は、それが掲載されていなくても同等に扱い、特別な理由がない限りは避けるのが望ましい薬剤になる。

## わが国の PIM の存在率

わが国における不適切な薬剤処方の先行研究には、庭田らが米国の Beers Criteria を調節しながら使用 (日本未発売を除くなど) して 17 介護施設入所者の 65 歳以上の高齢者 1669 名を対象に不適切な薬剤処方の prevalence や危険因子を分析したものが<sup>11)</sup>ある。それによると、不適切な薬剤処方の Prevalence は 21.1% であった。多変量ロジスティック解析を行い精神病薬、一日当り医療費、処方薬剤数、年齢を有意な因子として同定した。この対象施設となった介護施設は概してケアの質が高い施設であり、そのことを割り引いて考察するとわが国の平均的な介護施設における不適切な薬剤処方の prevalence はさらに高いと考えられ、恐らく欧米と変わらなく 30~40% と予想される。今後に向けて、私たちの日本版の発表を受けて様々な研究デザインで不適切な薬剤処方の prevalence が解析されることを期待したい。実際のところ、昨年四月の日本版の発表直後にリストを入手して自院の不適切な薬剤処方の prevalence を分析したという方より報告を受けた。その結果、30% 以上の prevalence であることが明らかにされ、現在も更に様々な分析を試みているとのことであった。私たちの薬剤疫学研究班 (庭田・八幡・今井) では、在宅医療を受けている患者の不適切な薬剤処方の prevalence を同定することを目的に薬剤疫学調査を実施した。東京都内の薬局に協力を求めて在宅患者に処方されている薬剤をリストアップしてもらい、その薬剤を日本版に照らし合わせて不適切な薬剤処方の prevalence を明らかにした。不適切な薬剤が 1 剤以上使用されていた患者は 52.4%、そのうち 2 剤使用されていた患者は 34.5% であった。今後、不適切な薬剤処方に関する薬剤疫学研究の蓄積が行われていけば、予防対策をより効果的で効率的に構築することができるだろう。

## 様々な反響

IBM-PC はいくつかの新聞や医薬系および一般系雑誌に掲載され、その直後から様々な方々から問い合わせや意見などが来た。まず医師の方々からは「代替薬を教えてほし



い」といった質問が最も多かった。しかしながら、単純に代替薬を挙げられるものではない。個々の患者の病態、あるいは生活習慣や環境、性格や気質に最も適した薬剤が選択されなければならない。たとえば抗うつ薬や抗不安薬では、代謝・排出能が低下しているか、認知機能に問題はないか、独居老人なのか、段差の多い住居なのか、神経質な性格なのか等を勘案しながら代替薬を処方する必要がある。同様に、循環器系薬でも患者がどのようなタイプの不整脈を持っているのか、心機能が低下していないか、など正確な診断が不可欠である。したがって、私が診察したこともない、症状の説明もない患者についていきなり電話やファクシミリあるいは電子メールで尋ねられても回答できるものではなく、すべてお断りさせていただいた。ただ、一方では地域の診療所や病院で風邪の診療から癌末期の緩和診療に亘る非常に広範囲な領域を担っている医師の方々が、日常診療で忙殺され限られた時間の中で代替薬の検討を十分に行うことは現実的に難しいだろうと認識している。そこで、IBM-PCに掲載された薬剤の代替薬提示とその使用方法を説明した書籍を刊行することにした。現在その作業を進めているが、個々の掲載薬剤に対して単純に代替薬を挙げてもあまり意味がないので、現場に即した実践的ノウハウを盛り込む執筆方針にし、「慎重に投与」「注意する」などという抽象的で役立つ表現はしないでください、と執筆担当者にはお願いしている。

薬剤師の方々からの問い合わせも非常に多く、医師と同様に代替薬に関するものが中心であった。これまで医師の処方薬剤に対して疑義照会や変更提案は容易でなかったが、このIBM-PCを活用してそうしたことができそうだ、あるいは開始している、といったコメントを異口同音にいただいた。私自身は、正直なところ薬剤師と接する機会がほとんどなく事情をまったく知らないため、これらの意見には驚きに似た感覚で拝聴した。一般に、病院薬剤師は病棟業務の一環として自ら患者の診療記録を読んで投与されている薬剤について検討できるが、調剤薬局薬剤師はそれができない。彼らにとって処方医への疑義照会はかなりの勇気が必要となり、躊躇することも多く、実際のところ、真摯に薬剤師の職務を遂行しようとすればするほど処方医との間にコンフリクトを生じさせることが増える。そうした現場を熟知している年配の調剤薬局薬剤師から「このIBM-PCの活用は調剤薬局のひとつのエポックメイキングになる」とまで評価していただいた。

患者の問い合わせからは、医師や薬剤師と患者との間に意思疎通が十分なされていないことを示すものばかりであった。深刻に悩んでいる手紙もいただいた。問い合わせのほとんどはIBM-PCに掲載されている薬を自分は服用しているが大丈夫かと尋ね、あるいは「ふらふらしている」「尿の出が悪い」など様々な訴えを述べる、というものが

大半であった。主治医に相談してください、と言うと「相談できる雰囲気でない」「無視してよいと言われた」「医師の気分を害したくない」等の返事であった。発表後の四月中は当部の電話が鳴りつ放し状態で、3名の事務補助官に電話対応を担当させたが、彼女たちが他の仕事ができない有様で、中でもどうしても粘って私と話をすることを求める患者の場合のみ私に対応した。私が話した患者は二十名を超えただろうが、患者からの話を伺っていると医師、薬剤師あるいは看護師といった医療従事者が薬について患者が納得する説明をほとんどしていない現状が浮き彫りになった。詳細に説明している医師や薬剤師は少なからずいるだろうし、一方説明を聞こうとしない患者、説明しても納得しない患者などもいるだろう。しかしながら、現状では概して処方薬に関する情報提供は十分ではない。薬剤師や医師などの医療者と患者との間に信頼関係が構築されることを切に願う。

## 製薬会社のCSR

これまでも高齢患者の薬剤処方に関する問題はしばしば議論になり地道に対策も取られてきた。しかしながら、世界で最も早い速度で高齢化が進行しているわが国では手緩い対策だけではほとんど無力だろう。外来患者や介護施設の患者のほとんどが、65歳以上の高齢者になり、いままでも以上に薬剤の中心的な使用者になるだろう。したがって、高齢者にとって安全で良質な薬剤処方を根本的に考えなければならない。そこで、製薬会社の協力が不可欠である。たとえば、高齢者を中心とした製剤単位とする。「成人量は1錠10mgで、高齢者はその分割した5mgから服用」ではなく、「高齢者は1錠5mgで、成人量は2錠で10mgを服用」と基本単位を高齢者用にするなど製薬会社が少し工夫するだけで、不適切な薬剤処方はかなり避けることができるだろう。医薬情報担当者(MR)は正直に高齢者への処方には避けた方が望ましいと医師に説明すべきであり、高齢者の薬物動態などをより一層勉強して高齢患者における使用方法を説明すべきである。これまで製薬会社は、間違いやすい名称や単位(濃度)の改善、表記の明確化など薬剤関連の医療過誤防止に向けて比較的前向きに取り組んできた。上記の点についても、高度化する高齢社会において製薬会社は、いわゆる企業の社会的責任(Corporate Social Responsibility; CSR)の視点からも早急に対策を実行してほしい。高齢社会の顕在的、潜在的な要請に応え、薬剤処方の医療安全や質の向上に貢献する姿勢が期待されている。

## まとめ

今回発表した薬剤リストは、わが国で科学的方法論に従い、選考の過程を明示し、定量的に作成した最初の不適切な薬剤処方リストで、かつ唯一の「日本版 Beers Criteria」

であり同じものは他に存在しない。まだ生硬で改善すべき点や限界点はあるだろう。私たちの仕事はある意味で「問題提起」と位置付けられるかもしれない。しかしながら、IBM-PCはこれまで見過ごされてきた、あるいは黙認されてきた高齢患者に対する不適切な薬剤処方を防ぎ、高齢患者の医療の安全と医療の質の向上に大きく寄与できる。

なお、これまでの講演資料文や寄稿文と重複する部分があるが読者の方々の許しを得られれば幸甚である。このIBM-PCの開発研究は文部科学省科学研究費補助金の一部および(財)ファイザーヘルスリサーチ振興財団の研究助成金の研究費により行われた。

## 文 献

- 1) Kohn L, ed, Corrigan J, ed, Donaldson M, ed. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Washington, DC: National Academy Press; 1999
- 2) Hanlon JT, Schmader KE, Kornkowsky MJ, et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc*. 1997; **45**: 945-948
- 3) Bootman JL, Harrison DL, Cox E. The health care cost of drug-related morbidity and mortality in nursing facilities. *Arch Intern Med*. 1997; **157**: 2089-2096
- 4) Onder G, Landi F, Cesari P, et al. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; **59**: 157-162.
- 5) Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, et al. AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*. 2005; **293**(11): 1348-58.
- 6) Beers MH, Ouslander JG, Rollinger J, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med*. 1991; **151**: 1825- 1832.
- 7) Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med*. 1997; **157**: 1531-1536.
- 8) Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003; **163**(22): 2716-24.
- 9) 今井博久、Beers MH、Fick DM、他。高齢患者における不適切な薬剤処方の基準—Beers Criteriaの日本版の開発。 *日本医師会雑誌医誌* **137**: 84-91、2008.
- 10) くすりの適正使用協議会。実例で学ぶ薬剤疫学の第一歩。
- 11) Niwata S, Yamada Y, Ikegami N. Prevalence of in-

appropriate medication using Beers criteria in Japanese long-term care facilities. *BMC Geriatr*. 2006; **6**: 1-7.

連載

## 医療安全管理体制 第4回 薬局の立場から

### 地域薬局における医療安全管理体制について

水野薬局 安田 能暢  
ケイロン薬局 安部 好弘

#### はじめに

平成18年6月の「良質な医療を提供する体制の確立を図るための医療法等の一部を改正する法律」および「薬事法第9条の施行規則」の改正により、平成19年4月より薬局の開設者に「薬局における安全管理体制の整備」\*1が義務付けられることとなった。

#### \*1

1. 医療の安全を確保するための指針の策定
2. 従業員に対する研修の実施
3. 医薬品の安全使用の為に責任者の設置
4. 従業員から薬局開設者への事故報告の体制整備
5. 医薬品の安全使用の為に業務に関する手順書の作成、及び手順書に基づく業務の実施
6. 医薬品の安全使用の為に必要な情報の収集、その他医薬品に係る医療の安全確保を目的とした改善のための方策の実施

地域薬局の具体的な対応として「医療安全管理指針」と「医薬品の安全使用のための業務手順書」を策定し、文書化して備えることが求められることになった。従来、地域薬局の安全対策等に対する管理の手段や水準は、個々の薬局（管理者）の考え方に依りて大きなバラつきがあったと言えよう。このたびの法改正により、少なくとも全ての薬局で指針と手順書が整備されたことは、安全管理体制の水準を担保する基盤ができたという意味で大きな進歩である。

一方、今回の法改正に対応する体制整備は、多くの薬局にとって未経験の取りくみであった。また、公示から施行までの限られた時間の中で対応することが求められたことから、所定の形式を整えることで精一杯で、指針や手順書の作成のプロセスで業務の評価や検討を行うまでに至らなかった事例もあると推測される。このような場合、手順書と業務内容と乖離がおこるなど、せっかく整備した安全管

理体制が形骸化することが懸念される。今後の課題として、薬局の現場において日常の業務と手順書を相互に融合させるイメージを明確に持って、安全管理体制の構築に積極的に取り組むことが求められる。

本稿では、薬局における品質管理を先進的かつ継続的に実施している「水野薬局」における取り組みを紹介する。具体的な管理方法の考え方や事例等を通して、薬局業務における品質確保・向上に対する「哲学」が参考となれば幸いである。

#### 水野薬局の安全管理体制への取り組み

水野薬局では1980年から薬歴の電子化に取り組み、1993年には調剤支援システムであるLiberty Systemを自社開発している。その後Liberty SystemにQRコードを導入することで、ヒューマンエラーを防止するシステムを開発した。2005年には審査機関TUV SUD Pruduct Srvce GmbHより品質マネジメントシステムISO 9001:2000の認証を取得しており、常に品質向上への取り組みを行っている。

平成18年6月の法改正に伴い、平成19年4月より薬局開設者に安全管理体制の整備が義務付けられた。先に述べた「薬局における安全管理体制の整備」は、当社のISO 9001:2000による品質管理体制の一部分である為、認証を維持することでそれらへの対応は担保される。

本稿では水野薬局で実際に運用しているISO 9001:2000品質マネジメントシステムを利用した安全管理体制について述べ、事例として、データマイニングを利用した処方チェックシステムとRFID作業追跡システムという新しい取り組みについて紹介する。

#### ISO 9001:2000とは

ISO（国際標準化機構）は1947年に設立され、現在加盟国は120カ国以上であり、国際標準化を推進する組織として大きな影響力をもっている<sup>1)</sup>。ISO 9001:2000とはISOが定めた、組織における品質マネジメントシステムに関する一連の国際規格である。ISO 9001:2000で要求されてい

ることは顧客満足を実現するための目標を設定し、達成する仕組みを確立してそれらを文書化し、実施し、継続的に運用できる組織となることである。

## ISO を利用した品質管理への取り組み

当社は、ファーマシューティカルケアのゴールである「顧客のQOL (Quality of Life) の向上」を目標として掲げている。この目標を実現するため、顧客に提供する最終製品は「顧客の薬物治療」(Pharmaceutical Care of Clients) としている。従って、ISO の認証に適合するためには、薬物治療の品質に関わる個々の活動や薬局業務を文書化し、実行し維持することが求められている。また、その有効性を確認するために分析、評価し、継続的な改善を行う必要がある。

## 薬局業務の文書化

ISO の規格に従い薬局業務を文書化 (PDF) しており、品質管理文書として管理している。品質管理文書は、組織の品質方針などを明記してある品質マニュアル(1) (括弧内は文書数) から、業務全般についてまとめてある規定(11)、具体的な業務の手順などが記載してある管理標準(87)・図と表(28)という100以上の文書からなり、社内

web 上で常に閲覧できる状況となっている。(図1)

管理標準は調剤業務から在庫管理、機器の管理、顧客への対応など様々な薬局業務について具体的な手順についての文書であり、目的、責任者、担当者、手順、トラブルシューティングなどが記載されている。これらの文書化された手順を遵守することで、ベテランから新人まで、一定の品質を常に提供できる体制を整えている。

品質管理文書は実際の業務で問題などが起こり、文書の変更が必要と判断された場合は、業務との乖離がおこらないよう随時更新されている。更新の際は適切な責任者により確認と承認が必ず行われ、最新版を常に使用できるように管理されている。

## 品質マネジメントシステムの有効性の確認

文書化された業務が、顧客に対する適切な薬物治療の提供という目標に対して有効に行われているのかということを確認するため、下記のような業務を行っている。日々の薬局業務を、客観的な視点で監査できるよう、エラー率の集計や待ち時間の計測など具体的な数値により検証、分析を行い、業務の改善に利用している。また、ISO 審査機関 TUV SUD Product Service GmbH により定期的に審査を受け ISO 9001:2000 の認証を維持している。

| 品質管理文書   |   |
|--|---|
| <p>■品質マニュアル</p> <p>▼規定 (一覧表)</p> <p>QB001 <a href="#">品質文書管理規定</a></p> <p>QB002 <a href="#">品質記録管理規定</a></p> <p>QB003 <a href="#">内部監査規定</a></p> <p>QB004 <a href="#">不適合製品管理規定</a></p> <p>QB005 <a href="#">戻正処置・予防処置規定</a></p> <p>QB006 <a href="#">品質文書作成規定</a></p> <p>QB007 <a href="#">教育・評価規定</a></p> <p>QB008 <a href="#">監視機器及び測定機器管理規定</a></p> <p>QB009 <a href="#">医薬品の業務に係る医療の安全の確保および薬局の管理に関する規定</a></p> <p>QB010 <a href="#">交付向上委員会定期活動規定</a></p> <p>▼管理標準 (一覧表)</p> <p>QC004 <a href="#">受付対応標準</a></p> <p>QC011 <a href="#">緊急顧客対応標準</a></p> <p>QC020 <a href="#">処方せん内容疑義照会標準</a></p> <p>QC021 <a href="#">処方せんLibertySystem入力標準</a></p> <p>QC027 <a href="#">医療用医薬品・添付機器在庫管理標準</a></p> <p>QC028 <a href="#">医療用医薬品在庫欠品対応標準</a></p> <p>QC029 <a href="#">医療用医薬品収集標準</a></p> | <p>■外部文書</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・取扱説明書</li> <li>・顧客からの文書</li> <li>・企業・医療機関からの文書</li> </ul> <hr/> <p>■図と表 (一覧表)</p> <p>chart001 <a href="#">薬局における設計・開発と製造</a></p> <p>chart002 <a href="#">水野薬局組織図</a></p> <p>chart003 <a href="#">設計・開発のインプットとアウトプット</a></p> <p>chart004 <a href="#">薬局業務プロセス関連図</a></p> <p>chart005 <a href="#">医師・顧客・薬剤師・アシスタントの関係と規格</a></p> <p>chart006 <a href="#">管理標準一覧と業務の関連</a></p> <p>chart007 <a href="#">管理標準一覧とISO規格との関連</a></p> <p>chart008 <a href="#">品質記録とISO規格と対応</a></p> <p>chart009 <a href="#">部門とISO規格との関連</a></p> <p>chart010 <a href="#">職員役職表</a></p> <p>chart011 <a href="#">名札のマーク</a></p> <p>chart012 <a href="#">役職と責任とおおよび権限</a></p> <p>chart013 <a href="#">用語集</a></p> <p>chart014 <a href="#">品質保証体系図 (調剤)</a></p> <p>chart015 <a href="#">品質保証体系図 (疑義照会)</a></p> <p>chart016 <a href="#">品質保証体系図 (クレーム対応)</a></p> |

図1. 品質管理文書

表1. ISO 関連業務

| 頻度    | 業務内容                      |
|-------|---------------------------|
| 月1回   | 問題報告会議、品質目標会議、業務観察、待ち時間調査 |
| 年2回   | 内部監査、マネジメントレビュー           |
| 年1回   | 顧客アンケート、(ISO 定期審査)        |
| 3年に1回 | (ISO 更新審査)                |
| 随時    | 品質管理文書の追加、変更              |

表2. 品質目標

| 部署   | 品質目標の内容                     |
|------|-----------------------------|
| 処方入力 | 処方部の重大な入力ミス件数X%以下           |
| 調剤   | 秤量ミス、分包ミスが1ヶ月処方せん枚数に対してY%以下 |
| 交付   | 不適合製品の割合がZ%以下               |
| 錠剤収集 | 錠剤集め間違いが1日の処方せん枚数のW%以下      |

薬局の基幹業務である調剤関連業務については各部署で数値目標を定め(表2)、毎月集計をとり、達成できない場合は原因の究明や是正処置などについて品質目標会議で検討している。

### データマイニングを利用した処方チェックシステム

処方チェック手段の一つとしてデータマイニングというデータ処理技術を利用している。データマイニングは大量のデータから価値のある情報を掘り出す技術であるが、当社では当薬局の薬剤師により入力された膨大な薬歴情報を活用している。

処方内容を Liberty System で入力する際に、今までの

データの中に無い、又は頻度の低い例外事例をリアルタイムに警告表示することができる。(図2)また、警告の根拠となるデータもすぐに確認できる状態となっている。(図3) 警告の種類としては「薬と性別、薬と診療科、薬と用法、薬と用量」などの組み合わせがある。警告は添付文書などによって得られるルールベースの情報からではなく、経験ベースの情報により発せられるものである。警告の内容は薬剤師により評価をされ、タイプミスの確認、薬物情報の確認、交付時の患者確認、処方医への疑義照会など薬剤師の具体的な行動につながるのである。

これらの問題を未然に防ぐ、具体的な行動は ISO の要求事項である予防処置に該当する。現在、どのような警告が役に立っているのか、また新人とベテランの警告に対する評価の違いはあるのか、などについてデータを集め、このシステムを更に有効に活用できるよう検討を行っている。

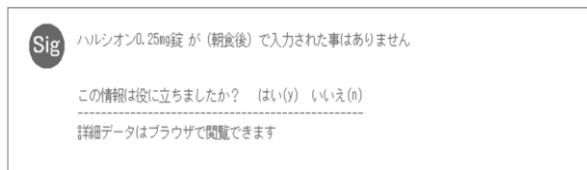


図2. 警告表示

### RFID 作業追跡システム

処方せんに電子タグを取り付け、処方せん受付後から交

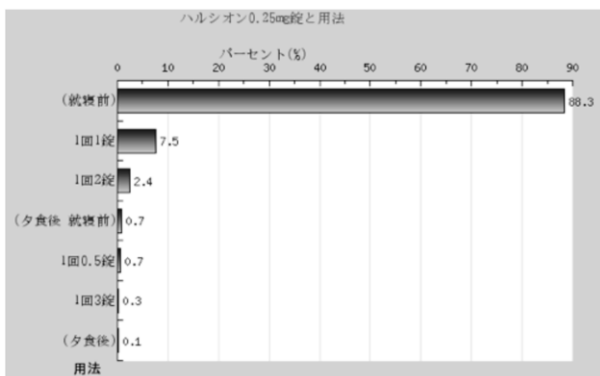


図3. 詳細データ

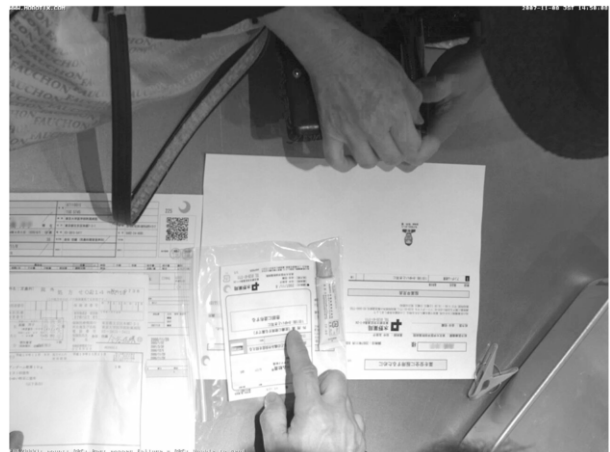


図4. 交付時の画像

付までの業務を WEB カメラに記録している。(図 4) これらは Liberty System とリンクしており、主に問題が起こった場合のトレーサビリティの一つとして利用している。

ISO 9001:2000 の要求事項の一つに識別及びトレーサビリティという項目があり、トレーサビリティを行うのに必要な記録が要求されているが、このシステムはこの要求事項を実現している。

このシステムは、顧客から「薬の数が足りない」「薬が入っていない」「違う薬が入っている」などの問い合わせへの対応に利用している。また、管理標準通りに業務が適切に行われているのかを確認することにも利用している。その他にも、顧客より、調剤状況を聞かれた場合に、どのような段階にあるのかということ画像により確認し、お知らせすることも可能である。

## おわりに

本稿では、業務の文書化、業務の監査、予防処置、トレーサビリティといった安全管理においてキーワードとなる事項について、当社の取り組みを紹介した。

現在、管理薬剤師として薬局の安全管理の整備に携わっているが、ISO 9001:2000 認証取得後からは、業務上の問題が局員に周知され、皆で解決策について意見を述べる環境が整い、安全管理について局員の意識が向上していることを肌で感じている。また、上述したように各部署の責任者が定期的集まり、それらの問題に対して実際にどのように業務を行っていくのかを決定するような体制が整っており、安全管理に関して積極的に取り組んでいると実感している。

最後に、業務の文書化、手順書の作成については、ISO 9001:2000 の要求事項であり、また「薬局における安全管理体制の整備」においても開設者に義務づけられている。そこで、改めてその重要性を確認してみたい。

文書化には以下のようなメリットがあり、これらは直接、品質向上につながる事がわかる。

- ・業務の見直し、整理整頓
- ・業務の標準化
- ・トレーサビリティ

業務内容と乖離した手順書となってしまう事例もあるようだが、それは、手順書の作成に多くの時間を要し、作業量も多いといった点が問題となるからであろう。しかし、業務の質を向上させるため、そして顧客の薬物治療向上のために、日々の業務に活用できる、生きた手順書を整備できるように、安全管理体制に取り組む必要があると思われる。

## 【語句説明】

データマイニング

大量に蓄積されるデータを解析し、その中に潜む項目間の相関関係やパターンなどを探し出す技術。「ビールを買う客は一緒に紙オムツを買うことが多い」「雨の日は肉の売上が良い」など、項目間の相関関係を見つけることができる。

RFID (Radio Frequency IDentification 「電波による個体識別」の略)

ID 情報を埋め込んだタグから、電磁界や電波などを用いた近距離(周波数帯によって数 cm~数 m)の無線通信によって情報をやりとりするもの、および技術全般を指す。

トレーサビリティ

ISO 9000 の規格では以下のように定義されている<sup>2)</sup>。

「考慮の対象となっているものの履歴、適用又は所在を追跡できること」

## 【参考文献】

- 1) 白濁敏朗. 著. ISO 9001 早わかり
- 2) ISO/TC 176 国内対策委員会. 監修. 対訳 ISO 9001 品質マネジメントの国際規格 [ポケット版]

## 姫路獨協大学薬学部における早期体験学習前後の学生アンケート調査

清原義史\*、大西憲明、角山圭一、木下淳、中村隆典、宮本和英、矢上達郎、通山由美、  
駒田富佐夫、奥村勝彦

姫路獨協大学薬学部：〒670-8524 兵庫県姫路市上大野 7-2-1

### Questionnaire Survey to Students before and after “Early Exposure” Programme at Faculty of Pharmaceutical Sciences, Himeji Dokkyo University

Yoshifumi Kiyohara\*, Noriaki Ohnishi, Keiichi Kadoyama, Atsushi Kinoshita, Takanori Nakamura,  
Kazuhide Miyamoto, Tatsuro Yagami, Yumi Tohyama, Fusao Komada and Katsuhiko Okumura

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Himeji Dokkyo University

(Received August 20, 2008)  
(Accepted December 3, 2008)

#### Abstract

**Objective:** In the faculty of Pharmaceutical Sciences, Himeji Dokkyo University, an “early exposure” programme was added to the curriculum for first-year students starting in April 2007. As part of this programme, hospitals, community pharmacies, drug companies, nursing homes, institutions for handicapped persons, a refuse disposal place, a water purification plant, and public research facilities such as SPring-8 were inspected. A questionnaire survey was conducted among the students in order to examine the usefulness of this “early exposure”.

**Methods:** Before and after programme, an identical questionnaire was distributed to the students, and changes in the students’ ability to recognize the duties of a pharmacist were analyzed. Moreover, responses to the questionnaire were analyzed by analysis of covariance structures, and the usefulness of our programme was evaluated.

**Results:** Before the training, only 9% of students indicated the hospital pharmacist’s duties were “well-known” or “fairly well-known”. However, the answers were improved to 57% after the exposure. Similarly, recognition of the pharmacist’s duties increased with regard to community pharmacy, drug company, nursing home and institutions for handicapped person, after the training. Therefore, the importance of observing at the working places of pharmacists was shown.

Path analysis was tried by analysis of covariance structures. The path coefficient for pharmacist’s works in hospitals, community pharmacies, nursing homes and institutions for handicapped person increased to 0.6-0.7 after the programme, and the influence of knowledge about them became equal. However, the path coefficient for pharmacist’s work in drug companies increased to 0.91, showing a high value. This appeared to be because lectures were delivered by a medical representative and a person involved with certifying good clinical practice after inspection of a drug company. Accordingly, in the early exposure programme, the importance of performing not only inspection but also related lectures became clear.

**Conclusion:** Based on these results, it was confirmed that our early exposure programme, which includes inspections of pharmacist’s duties at various work-sites, is effective for increasing motivation.

**Key words:** early exposure, first-year students, motivation, questionnaire survey, pharmaceutical education

#### 緒言

早期体験学習は、薬学生として学習に対するモチベーションを高めるために、入学後の早期の段階で薬剤師の活躍する現場等を体験することを一般目標としている<sup>1)</sup>。医学・歯学教育等では先に導入され、その有効性が検証されている<sup>2,3)</sup>。薬学教育においても6年制が2006年度よりスタートし、日本薬学会・薬学教育モデルコアカリキュラムに準じて、各薬系大学において独自の早期体験学習プログ

ラムが導入されているが、現在思考錯誤の段階と考えられる。

姫路獨協大学(以下、本学と略す)では、2007年度4月の早い段階から1年次生を対象として早期体験学習を行った。体験学習の内容として、①病院、②保険薬局、③製薬会社、④特別養護老人ホーム・介護老人保健施設(以下、介護福祉施設と略す)、⑤身体・知的障害者施設(以下、障害者福祉施設と略す)、⑥ごみ処理場、⑦浄水場、⑧大型放射光施設(SPring-8)等、多岐にわたる施設の見学を実施し

た。また、⑨救命救急の実施訓練等も取り入れた。その他、講義、小グループ討論 (SGD) 等も取り入れ、充実した内容での学習を試みた。本学では、計画した学習内容を全ての学生に体験させることで、学習の質の均一化を図った。

今回、本学での学習内容の有用性を検討する目的で、学習前後で同一内容のアンケート調査を学生に実施したところ、有意義な結果が得られたので報告する。

## 方法

### 1. スケジュール内容

1年次生(102名)を対象に前期に表1のスケジュールに基づき早期体験学習を行った。病院見学は12施設(2~5名/施設)と少人数のグループで行い、1施設につき1名の教員が引率した。保険薬局は29施設(1~2名/施設)と、さらに少人数での施設見学を実施した。介護福祉施設見学は51名ずつの2班に分かれ、引率教員2~4名で見学した。また、障害者福祉施設、ゴミ処理場、浄水場施設見学は、全学生が1日で見学し、障害者福祉施設では6施設に分かれ(引率教員2名/施設)で見学した。製薬会社見学においては、51名ずつ研究所と工場見学を行った(引率教員3名)。その他、大学近郊に存在する世界に3施設と希少価値の高いSPring-8も全学生が見学した(引率教員6名)。一方、施設見学以外には、本学で5種の救命救急訓練(①胸骨圧迫、人工呼吸と自動体外式除細動器(AED:Automated External Defibrillator)、②気道内異物の除去、③骨折処置、④挫創処置、⑤回復体位)を実施した。102名の学生を

2グループに分け、1時限目に第1グループ、2時限目に第2グループの訓練を行った。1グループをさらに5班(約10名)に分け5種の訓練をローテーションしながら同時進行で実施した(消防署職員6名、教員6名)。また、講義形式として、医薬情報担当者(MR:Medical Representative)並びに臨床試験に関わる薬剤師から業務内容について聴講した。さらには、兵庫県立健康環境科学研究所(公的研究施設)勤務薬剤師より「県職員としての薬剤師の役割」と題して同研究所や保健所等での食品衛生試験、感染症が発生した際の対処法等についての講義も受けた。本学習の報告会は前後半の2回とし、5グループ(20~21名/グループ)に分けて実施した。報告会の準備は、5~6名/班の小グループに分かれ、SGD形式により報告書(ポスター)を作成し、班毎に発表し、質疑応答を行った。

### 2. 学生へのアンケート調査

体験学習前後で全く同じ内容のアンケート調査(図1)を行い、薬剤師関連業務等に対する学生の認知度の比較・分析を行った。アンケート用紙には、学籍番号、氏名の記入は義務付けたものの、回答内容は成績には反映しないことを条件とした。アンケート用紙の回収者は、学習前99名、学習後92名であった。

### 3. 共分散構造分析によるパス解析

共分散構造分析にはAMOS(Ver.5.0.1J)を用いた。図1のアンケート用紙1、2、5、6、7の質問で回答され

表1 早期体験学習スケジュール(51名/クラス)

| 月 日   | クラス1                        | クラス2           |
|-------|-----------------------------|----------------|
| 4月13日 | 学生へのガイダンス等                  |                |
| 4月20日 | 病院見学                        | 講 義            |
| 4月27日 | 講 義                         | 病院見学           |
| 5月11日 | 保険薬局見学                      | 報告会用資料作成       |
| 5月18日 | 報告会用資料作成                    | 保険薬局見学         |
| 5月22日 | 報告会用資料作成                    |                |
| 5月25日 | ゴミ処理場・浄水施設見学                |                |
|       | 障害者福祉施設                     |                |
| 6月1日  | 報告会(前半の部)                   |                |
| 6月8日  | 製薬会社(研究所・工場)見学              | 介護福祉施設         |
| 6月15日 | 介護福祉施設                      | 製薬会社(研究所・工場)見学 |
| 6月22日 | 製薬企業勤務薬剤師による講義(MR及び臨床試験担当者) |                |
| 6月29日 | 救命救急講習・訓練                   |                |
| 7月6日  | 公的研究施設勤務薬剤師による講義            |                |
|       | 報告会用資料作成                    |                |
| 7月13日 | SPring-8 見学                 |                |
| 7月20日 | 報告会(後半の部)                   |                |



下記に示した各項目について、いずれかの番号を○で囲むか、又は記述して下さい。

1. 病院薬剤師の主な仕事内容を知っていますか？  
 ①全く知らない。 ②少しだけ知っている。 ③だいたい知っている。 ④よく知っている。  
 ・知っている方へ。主な仕事内容は？ ( )

2. 保険薬局薬剤師の主な仕事内容を知っていますか？  
 ①全く知らない。 ②少しだけ知っている。 ③だいたい知っている。 ④よく知っている。  
 ・知っている方へ。主な仕事内容は？ ( )

3. ゴミ処理場に対してどのようなイメージを抱いていますか？自由に記述して下さい。  
 ( )

4. 浄水施設に対してどのようなイメージを抱いていますか？自由に記述して下さい。  
 ( )

5. 身体・知的障害者等入所施設に対する薬剤師の主な仕事内容を知っていますか？  
 ①全く知らない。 ②少しだけ知っている。 ③だいたい知っている。 ④よく知っている。

6. 特別養護老人ホーム・介護老人保健施設に対する薬剤師の主な仕事内容を知っていますか？  
 ①全く知らない。 ②少しだけ知っている。 ③だいたい知っている。 ④よく知っている。

7. 製薬会社における薬剤師の主な仕事内容を知っていますか？  
 ①全く知らない。 ②少しだけ知っている。 ③だいたい知っている。 ④よく知っている。  
 ・知っている方へ。主な仕事内容は？ ( )

8. 公衆衛生・環境保全分野（公的研究施設勤務薬剤師による講義）における薬剤師の主な仕事内容を知っていますか？  
 ①全く知らない。 ②少しだけ知っている。 ③だいたい知っている。 ④よく知っている。  
 ・知っている方へ。主な仕事内容は？ ( )

9. 主な心肺蘇生法を3つ記述してください。  
 ① \_\_\_\_\_ ② \_\_\_\_\_ ③ \_\_\_\_\_

10. 「Spring-8」と称されている世界に誇る施設が姫路近郊にあることを知っていますか？  
 ①いいえ ②はい

11. 見学等の早期体験実習全体に対する意見、要望、質問等を何か簡潔に必ず記して下さい！  
 ( )

図1 早期体験学習前後のアンケート

た5項目（施設見学した項目に限定）の病院、保険薬局、障害者福祉施設、介護福祉施設及び製薬会社の薬剤師の主な仕事のデータを観測変数として使用した。本データは、離散順序尺度（4件法）のカテゴリカルデータであり、度数分布から境界値と相関係数を推定できる潜在的な連続変数と仮定して解析を行った。また、直接観測できない項目の潜在変数として「学習前の知識」と「学習後の知識」の2つを設定して解析した。なお、今回示したモデルの共分散構造分析による適合性は、GFI（Goodness of Fit Index）の値が0.92、AGFI（Adjusted Goodness of Fit Index）の

値が0.86、CFI（Comparative Fit Index）が0.97、RMSEA（Root Mean Square Error of Approximation）が0.07で、モデルの当てはまりは良好であった<sup>4,5)</sup>。

## 結果

### 1. 体験学習前後での薬剤師業務の認知度

図2に体験学習前後での薬剤師業務に関する学生の認知度を示した。病院薬剤師の仕事に対して、学習前は「よく知っている」、「だいたい知っている」と回答した学生が9%のみであったが、学習後は57%と大幅に認知度が上昇し

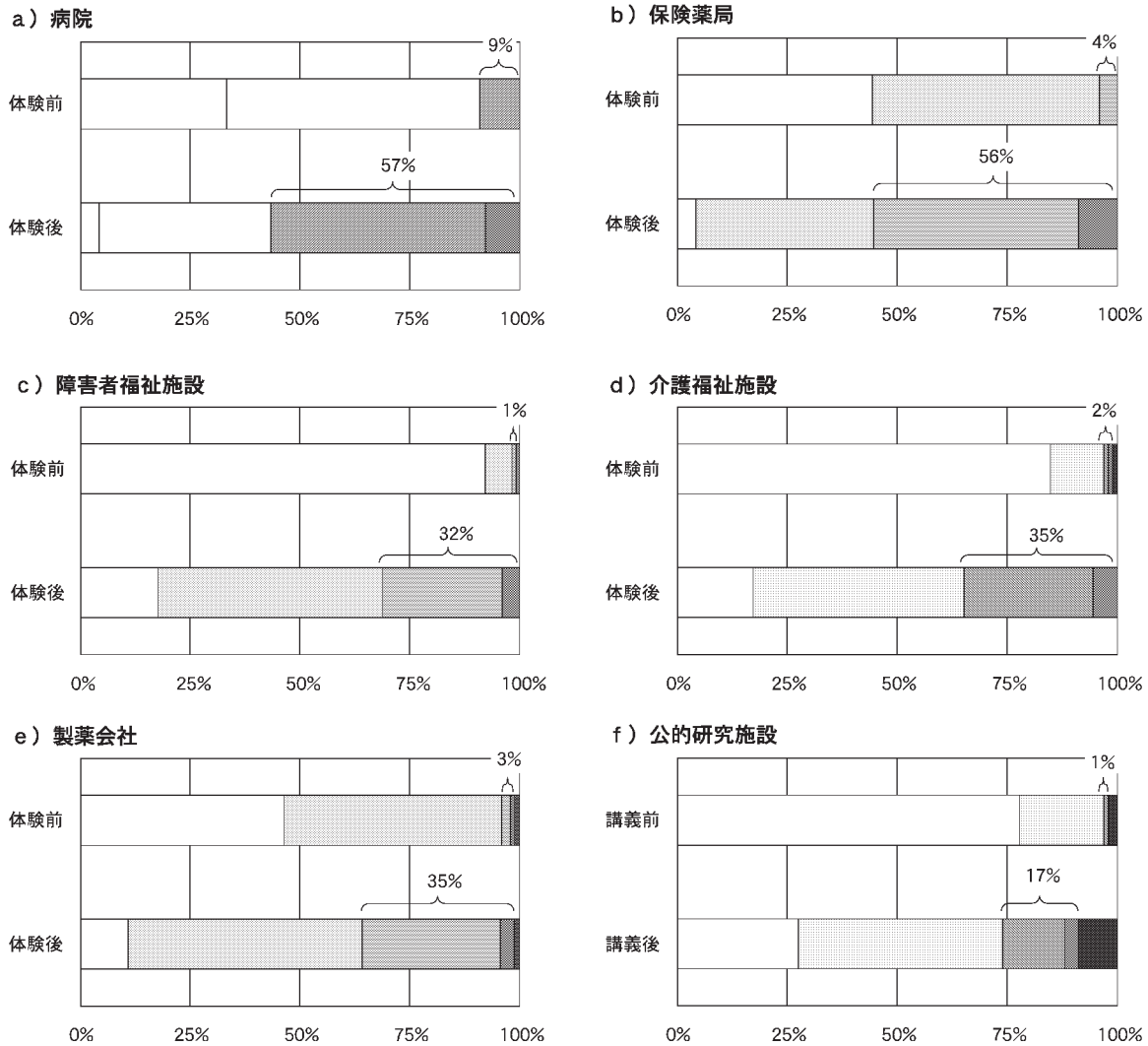


図2 体験学習前後での薬剤師業務の認知度

□全く知らない、□少しだけ知っている、■だいたい知っている、■よく知っている、■無解答

た。保険薬局及び製薬会社においてもそれぞれ4%及び3%から55%及び35%と顕著な上昇が見られ、学習効果が認められた。障害者福祉施設及び介護福祉施設に関しては、学習前は「全く知らない」の回答が大多数であったが、学習後は「よく知っている」、「だいたい知っている」を合わせると、おのおの32%及び35%と認知度が上昇した。しかし、施設見学は実施せずに講義のみとした公的研究施設については、講義後に「よく知っている」、「だいたい知っている」を合わせても、17%と低い結果であった。

薬剤師の主な仕事内容を自由形式で記入させた結果を図3に示した(複数回答可)。病院、保険薬局において学習前の薬剤師の主な仕事の認知度は主に「調剤」のみであった。しかし、体験学習後、病院に関しては「調剤」、「服薬指導」の認知度の上昇とともに、さらに「製剤」、「DI (Drug Information) 業務」、「疑義照会」、「栄養サポートチーム (NST: Nutrition Support Team)」、「感染制御チーム (ICT: Infec-

tion Control Team)」と他業務に関しても認知された。保険薬局においても「調剤」、「服薬指導」の認知度が上昇し、「疑義照会」、「薬歴管理」、さらには「コミュニケーション」の重要性も認識された。一方、製薬会社においては、学習前は「MR」の認知は低かったが、講義を含めた体験学習後はある程度認められた。しかし、「臨床試験」においては製薬会社見学スケジュールに入っておらず、講義のみの学習であったため学習後においても認知度は低い傾向にあった。同様に、講義形式のみの学習であった公的研究施設に関しても、全ての項目において認知度は20%以下であった。

救命救急訓練に関する体験学習を行う前後での心肺蘇生法の認知度を図4に示した。「人工呼吸」、「心臓マッサージ」に関しては、体験学習前後でほとんど変わらなかった。一方、体験前は「電気ショック」という回答が多かったが、体験学習後は「AED」へ回答がシフトし、回答率も上昇し

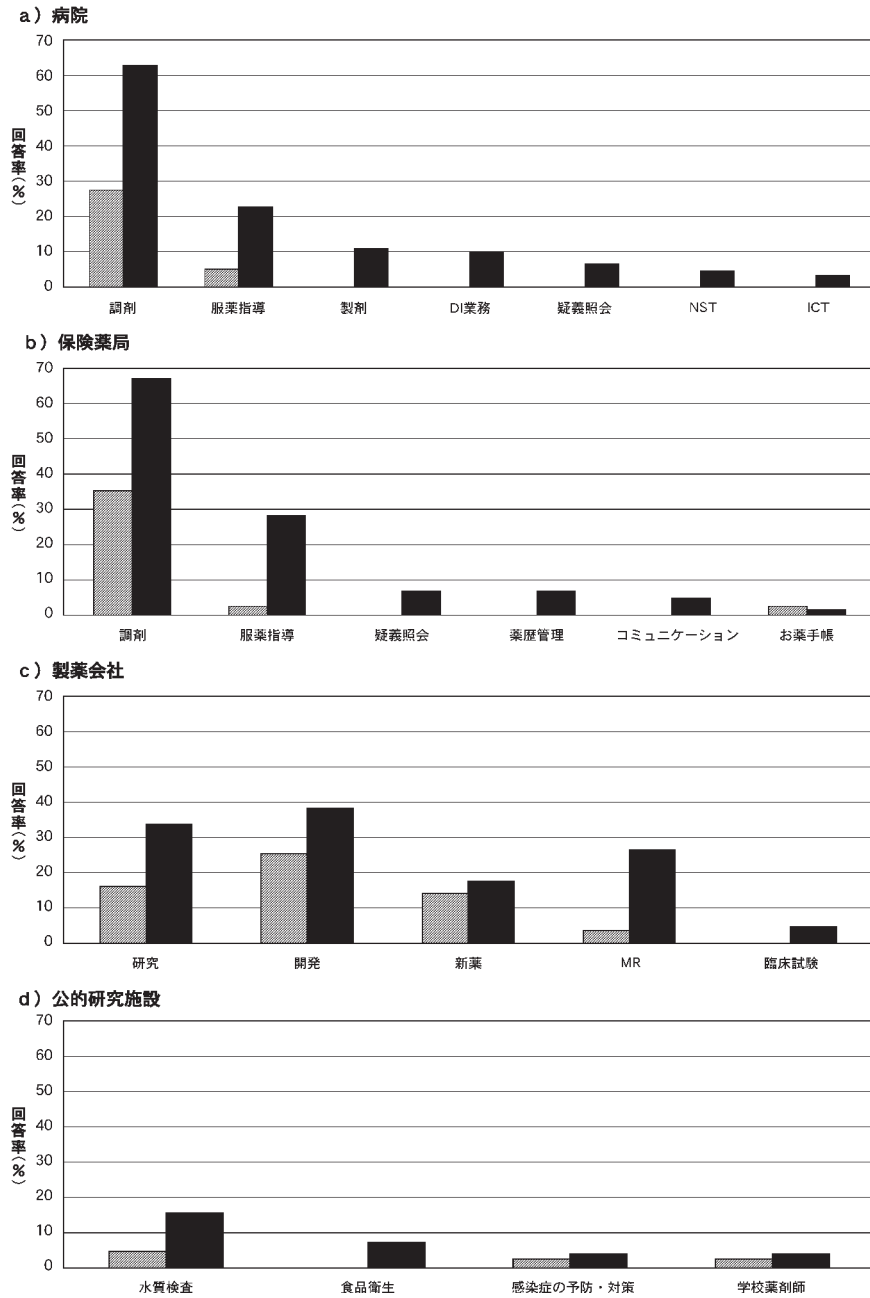


図3 施設見学または講義前後での主な薬剤師の仕事内容の認知度  
 ■体験前、■体験後（複数回答可）

た。さらに、「気道確保」の回答も増え、新たに「胸骨圧迫」法が認知された。

## 2. 共分散構造分析によるパス解析

図5に解析を行った早期体験学習前後と体験学習項目（病院・保険薬局・障害者福祉施設・介護福祉施設・製薬会社の薬剤師の主な仕事）の知識との関連性に関するパス図を示した。まず、潜在変数 [学習前の知識] から [学習後の知識] においては、パス係数が0.59と有意な影響が推定された。学習前においても、病院、保険薬局並びに製薬

会社の3項目のパス係数がそれぞれ0.67、0.69並びに0.63と比較的高かった。しかしながら、障害者福祉施設や介護福祉施設に関しては、低いパス係数しか推定されなかった。また、体験学習後での、障害者福祉施設と介護福祉施設の薬剤師の主な仕事の2項目のパス係数が、病院や保険薬局と同程度に高くなった。一方、製薬会社薬剤師の主な仕事のパス係数は、学習後において0.91と大きな値を示した。

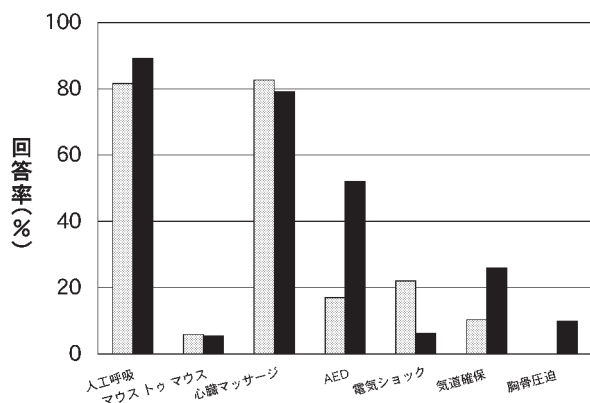


図4 体験学習前後での心肺蘇生法の認知度  
■体験前、■体験後（複数回答可）

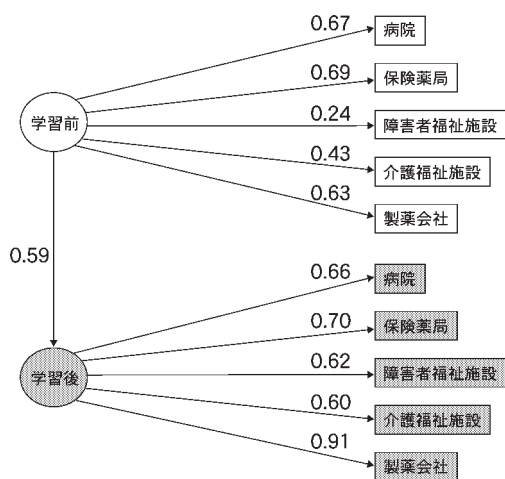


図5 早期体験学習前後と体験学習項目の知識との関連性に関するパス図

### 考察

本学薬学部に入学者の1年次生においては、病院、保険薬局、製薬会社に関しては少しの知識を持って入学していることが伺えた(図2)。施設見学後、薬剤師の仕事に関する認知度が上昇した。一方、障害者福祉施設や介護福祉施設と薬剤師の関連性においては、施設見学前はほとんどが理解できていなかったが、施設見学後のこれらの項目において認知度が増加した。しかし、施設見学せず講義のみであった、公的研究施設の薬剤師業務に関しては学習効果が低く、実際の現場で見聞し、体験することの重要性が示された。

主な薬剤師の仕事内容に関して、体験学習前では、病院・保険薬局共に「調剤」のみの認知がほとんどであった(図3)。このことは、入学したての1年次生は薬剤師＝調剤のイメージを持っているとの高山らの報告とほぼ同様の結果であった<sup>9)</sup>。また、平田らの報告においても調剤以外の認知

度が低く、我々の結果と同様であった<sup>7)</sup>。しかし、体験学習後、病院に関しては「調剤」、「服薬指導」の認知度の上昇と、さらに「製剤」、「DI業務」、「疑義照会」、「NST」、「ICT」も認知され、学習効果のあったことが確認できた。保険薬局に関しても「調剤」、「服薬指導」の認知度が上昇し、「疑義照会」、「薬歴管理」、「お薬手帳」、さらに「コミュニケーション」の重要性も認識された。真野らも患者との実際のコミュニケーション場面を見学し、薬剤師業務の理解が深まったことを述べている<sup>8)</sup>。本体験学習で薬剤師業務が「物」を扱う「調剤」だけでなく、情報を取り扱う「DI業務」が重要であることを、「服薬指導」、「疑義照会」そして「お薬手帳」の存在を通して早期に認知することができた。1年次生の前期という早期の段階で、副作用や相互作用等の回避のために「DI業務」が重要であることが認識できたことは、薬学生にとって大きな収穫と思われる。図3において、選択形式ではなく自由形式での記述方法をアンケートに採用したことから全体的に数値としては低い値となったが、報告会においてこれらの業務に関して活発に意見交換され、体験学習及びSGDの有用性が明らかとなった。製薬会社において、「研究」、「開発」、「新薬」、「MR」に関してはある程度認識されたが、今回見学できなかった「臨床試験」に関しては体験学習後においても認知度は低かった。今後、製薬会社見学において、「臨床試験」を含めた見学内容の再検討が必要と考えている。また、公的研究施設に関しては、90分の講義のみであったためか、学習効果は低く、施設見学することの重要性が確認できた。また、「学校薬剤師」との回答もあり、他授業(コミュニティーファーマシー論)の講義と混同している可能性も考えられた。

共分散構造分析によるパス解析を試みたところ、学習前においては、病院、保険薬局ならびに製薬会社のパス係数が高かった。このことは、薬剤師の仕事に関する知識に大きな影響を与えており、薬学部入学初期からある程度の薬剤師の仕事に関する知識を持っていることが示唆された。しかしながら、学習前において障害者福祉施設や介護福祉施設のパス係数は低く、知識の少なさが推定された。これは、図2に示した結果と一致している。一方、体験学習後の障害者福祉施設や介護福祉施設のパス係数が、病院や保険薬局と同程度にまで高くなり、個々の施設における薬剤師の仕事に関する知識が同程度の影響を受けるまでに上昇した。従って、早期体験学習することにより、病院、保険薬局、障害者福祉施設、介護福祉施設の薬剤師の仕事に関する知識が個々に増加しただけでなく、最終的に同程度の知識量になったものと推察され、本学習が薬剤師の仕事を理解する上で、バランス良く学習することができる有用な方法であることが示された。また、潜在変数[学習前の知識]から[学習後の知識]においては、パス係数から有意な影響が推定された。すなわち、早期体験学習後で見学を

行った個々の施設での薬剤師の仕事に対する知識量が増加し、本体験学習することの有用性が明らかとなった。一方、製薬会社のパス係数は、学習後においてさらに大きな値を示した。これは、他の4項目では施設見学のみで講義を行わなかったが、製薬会社の場合、見学後にMR及び臨床試験担当薬剤師による講義を実施したことで学習効果を高めたと推察された。従って、早期体験学習において施設見学のみならず、さらに関連講義を行うことの重要性が明らかとなった。

救命救急訓練においても実際に体験することで「電気ショック」から「AED」のようにより具体的かつ正確な回答にシフトした。心肺蘇生法の記述を3つに限定したため、得られた回答率として大きな伸びは認められなかったが、「胸骨圧迫」等、新たに手技を修得し有意義な体験学習であったことが示された。

今回、本学で実施した早期体験学習から、講義主体の受動的な学習よりも能動的な体験・見学が学習効率を良好にすることを実証できた。さらに、体験学習後に関連講義を受講することで、学生の理解がより深まることも確認できた。一般に、薬剤師の仕事の領域・分野は非常に多岐に渡っていることから、学生自身が将来の薬剤師像を具体的にイメージし、その方向性を見定めていく上で、薬剤師の活躍している現場をできる限り多く体験させる必要がある。飯嶋ら<sup>9)</sup>の報告では、2年次生の約50%が卒業後の希望進路において「未定」であり、学生が進路を決定していく上で偏りのないカリキュラムの計画が推奨されている。また、保険薬局と病院の間で、早期体験学習の学習内容にばらつきのあることが報告されている<sup>10)</sup>。その点、本学の早期体験学習は、病院、保険薬局、障害者福祉施設、介護福祉施設、製薬会社等、多くの医療・福祉の現場を体験できるプログラムとなっている。しかも、それら全てのプログラムを全ての学生が体験できるようスケジュールが組まれている。そのため、1年次の段階から薬学生としてモチベーションを高めることができ、今後の薬学教育、そして5年次に実施する長期実務実習を履修する上で有用なプログラムであると考えられた。

## 謝辞

姫路獨協大学薬学部の早期体験学習を実施するにあたり快くご協力くださいましたご施設、そして多くの皆様方に深く感謝いたします。

## 引用文献

- 1) 村田正弘. 編. *早期体験学習ガイドブック*. ネオメディアカル. 2007:11-4.
- 2) 柳久子, 戸村成男, 森淑江ら. 医療・福祉現場における早期体験実習 (early exposure) —筑波大学医学専門学

- 群における経験— *医学教育* 2002; 33:43-9.
- 3) 藤井哲則, 林善彦, 藤原卓ら. 歯学部1年生の歯科医院における学外早期体験実習. *日本歯科医学教育学会雑誌* 2003; 19:136-40.
- 4) 涌井良幸, 涌井貞美. *共分散構造分析*. 日本実業出版, 2003.
- 5) 小塩真司. *研究事例で学ぶSPSSとAmosによる心理・調査データ解析*. 東京図書, 2005.
- 6) 高山明, 大西憲明, 橋詰勉ら. 京都薬科大学における早期体験学習の評価—病院・薬局見学の学部1年次生のアンケート調査から— *医療薬学* 2007; 33:680-6.
- 7) 平田千春, 中尾尚子, 柴田香織ら. 薬学教育6年制の早期体験学習に関する学生へのアンケート調査とその解析. *医療薬学* 2008; 34:204-13.
- 8) 真野泰成, 野口隆志, 山田治美ら. 早期体験学習 (Early Exposure) の実施とその評価—国際医療福祉大学薬学部における取り組み— *医療薬学* 2007; 33:702-9.
- 9) 飯嶋久志, 榎方絢子, 井口法男. 薬学部2年次における薬局見学実習とその意義. *医療薬学* 2003; 29:732-9.
- 10) 長谷川豊, 蓮池賢一, 江崎圭吾ら. 薬学教育6年制の早期体験学習の受入施設へのアンケート調査とその解析. *医療薬学* 2008; 34:64-72.

## クラスター分析による構造類似性と薬効・薬理情報の相関性の検討と副作用予測

浜田真向\*<sup>1)</sup>、土橋 朗<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 東京薬科大学 薬学部 薬学実務実習教育センター：〒192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1

<sup>2)</sup> 東京薬科大学 薬学部 医薬品情報解析学教室：〒192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1

### Study of Correlation Between Structural Similarities by Cluster Analysis and Efficacy/Pharmacology Information, and Prediction of Adverse Drug Reaction

Masaki HAMADA<sup>1)</sup>, Akira DOBASHI<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Education Center for Practical Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science

<sup>2)</sup> Department of Pharmaceutical Information Science, Tokyo University of Pharmacy and Life Science

(Received August 7, 2008)  
(Accepted February 5, 2009)

#### Abstract

Efficacy and pharmacological actions of drugs can be described to be the outcomes of their actions based on their structures that fit to various drug receptors in vivo, and drugs are hypothesized to have a similar pharmacological action if they share a similar structure. Studying an event with actual establishment of the above hypothesis requires a method for comparing objective structures of drugs with a classification of information on their actions, etc. Therefore we performed correlative evaluation of a structure classification obtained from a cluster analysis based on the drugs structural similarities and a classification of drug information such as known efficacy or pharmacological action. In this study, we applied a cluster analysis to 1,191 items of drugs with their known information classified, and determined the pharmacological action that represented each group from the information of the drugs that belonged to the group according to their structural similarities. We then further examined whether the action representing the group could be the common information shared among all the drugs in the group, and attempted to develop conditions and application methods required for a cluster analysis. Further, we analyzed the result and studied whether the drug information including known pharmacological actions could be described from their structural similarities. We found that the drug structures classified by a cluster analysis are correlated with the drug information classification, and ascertained that onset of adverse drug reaction can be described using analysis of a cluster.

**Key words:** Package Inserts, Structure Similarity Search, DI, Cluster Analysis

#### 緒言

医薬品の化学構造と薬理作用について、薬学的な理解から「同効薬は類似構造を持つ」とする経験的解釈を当てはめることは、化学構造の分類から一定の合理性がある。一方、医薬品構造を官能基や構造骨格の部分構造の特徴から分類すれば、構造全体が大きいほど部分構造への注目は知見的主観となる。むしろ全体構造を客観的に評価する手法によって、多数の構造間で統計的に構造比較すれば、その類似度の大小の順位付けから客観的に類似構造分類できるはずである。そして客観的な構造分類は、構造と効能薬理作用または副作用との相関を予想する比較根拠として役立つはずである。

クラスター分析は、分析対象群を統計的に比較し、そこに含まれる情報の配列や組み合わせといった情報特徴（パ

ターン）から、対象群をグループ（クラスター）に区分する手法<sup>1)</sup>で、大量のデータからパターンの類似性を評価する遺伝子データ解析<sup>2)</sup>や症状または検査値に基づく疾病の分類<sup>3)</sup>など様々な分野に応用されている。この情報解析手法を医薬品構造分類に応用すれば、医薬品が持つ薬効や薬理などの情報も構造に付随して分類され、既存情報の比較や解析から医薬品の再評価や作用予測を導く手法を検討できる。すでに医薬品情報の緻密なデータベースやその情報解析アルゴリズムの開発に基づく情報システムが、医薬品開発に利用されている<sup>4)</sup>。このような医薬品情報の解析には、それぞれの固有情報を整理してどのように関連づけるかが重要で、情報の取り扱い手続きのアルゴリズムを導くことが必要になる。

## 目的

本研究は、クラスター分析によって医薬品を類似構造に客観分類して構造と薬効や薬理作用との相関性を導くために、クラスター分析の結果に対する妥当性評価と結果解析に有効な情報解釈の仮定およびそれを検証し、類似構造から薬理作用や副作用を予測する情報解析アルゴリズムの開発を目的にした。

## 考察方法と情報分析の理論

### 1) クラスターの解析のための仮説定義

対象医薬品構造群（対象群）を構造類似性比較に基づくクラスター分析を行うと、構造の類似性でグループ化された集合のクラスターと、どのグループにも属さず孤立した構造単体を合わせた集合体（クラスター群）が発生する。図1は、構造の類似比較に基づくクラスター分析（クラスター分析）によって、分析対象がクラスター化され類似構造の集合グループに分けられる様子を模式化している。それぞれの医薬品の既知な医薬品情報は、構造のクラスター化と同時にグループ化され、その結果構造によって情報分類されたことになる。そこで一つのクラスター内部の情報について二つの解釈を仮説して情報解析する方針をとった。(1)同一のクラスターに属する全ての医薬品が同じ薬理作用を有するならば、このクラスターで構造と薬理作用は相関する(仮説1)。(2)大多数の同一な薬理作用を有する医薬品群から構成されるクラスターの中に、主たる薬理作用が他の多数と異なる医薬品が存在すれば、この医薬品は他の医薬品の主たる薬理作用を副作用として発現する可能性がある(仮説2)。なおここで用いた「主たる薬理作用」とは、その医薬品の使用目的の主作用を指している。以上二つの仮説を検証する手続き(アルゴリズム)とその方法論を考察した。

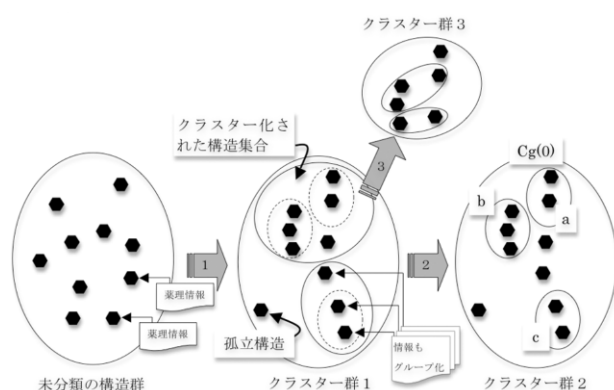


図1 分析対象の医薬品構造に対するクラスター分析による類似構造区分の概略図

### 2) クラスター分析の原理とそれを利用した情報解析アルゴリズム設計

クラスター分析は、例えば対象の分子式に含まれる化学構造的な情報として「CONHはアミド結合を表す」といった外的な化学的知見情報に基づく比較を行わず、分子式全ての原子種やその配列の比較統計から、グループ(クラスター)に区別する。すでに化学構造の文字列(記述子)化と情報集合から規則的なパターンや共通情報を見出すデータ解析技法<sup>5)</sup>としての化学構造のクラスター分析<sup>9)</sup>が確立している。これを、医薬品の構造分類に応用し、その情報解析から医薬品構造と情報の相関性を以下のように考察した。

構造に対するクラスター分析からは、構造類似で分類された医薬品構造が含まれるクラスターが生成し、それら構造が持つ化学的知見や医薬品情報からおのおののクラスターとしての集合属性を説明できるはずである。そこで文献<sup>6,7)</sup>から薬効や薬理作用を整理して「薬理情報」として医薬品構造に情報結合し、クラスター分析による客観的構造分類と薬理情報を関連づけて情報解析するためのアルゴリズムの確立を試みた。

### 3) 分析対象群とその情報整理

分析対象の構造サンプルを以下の通りに扱った。(1)2003年度までに発売されていた医薬品の有効成分中から重複しない1191の構造、(2)主作用を示す単一成分の構造群を「対象群(0)」のように記す、(3)塩形成した医薬品であっても非イオン型の遊離体となりうる構造、(4)光学異性体はその一方の構造、(5)英語表記で記載、(6)医薬品構造は構造座標を用いる、以上のように構造関連情報を準備した。

対象の医薬品群の情報として、以下の2つを整理してコード化した。(1)医療用医薬品添付文書<sup>8)</sup>(医薬品添付文書)に記される主な薬効について、いわゆる87分類に基づいた薬効分類とそれを補完するために薬理作用に基づいた情報から独自に作成した薬効分類コード、(2)薬理作用を文献<sup>6,7,9)</sup>などから整理して独自に作成した薬理コード、これら二つを整理した情報とコードを合わせた「薬理情報」を医薬品毎に関連付け、構造名と薬理情報を一連な文字列情報で扱えるよう情報成型した(図2のコード)。

なお、医薬品構造情報には3D Pharmaceutical Structure Database<sup>10)</sup>に含まれる医薬品座標(MDLMolファイル形式)を利用した。このデータベースの構造情報ライブラリーは、全ての医薬品の有効成分を網羅したものではない。

### 4) 医薬品座標の確認と修正

医薬品座標は手元で編纂したライブラリーなので、後述するJChemに含まれる化学構造ブラウザ: Marvin Viewに

| 構造インデックス |                            |          | 薬理情報コード         |      |       |    |
|----------|----------------------------|----------|-----------------|------|-------|----|
| ID       | drug_name                  | specific | 種               | 送達場所 | 受容体   | 作用 |
| 1        | 6-mercaptopurine           | c        | zzzzzzc00002000 | zzz  | alnsi |    |
| 1        | 6-mercaptopurine           | c        | zzzzzzc00002000 | zzz  | glnsi |    |
| 2        | _epsilon_aminocaproic_acid | h        | p0000027010zzzz | plm  | inhib |    |
| 5        | abacavir                   | v        | zzzzzzzzzzv2c3  | dpm  | inhib |    |
| 5        | abacavir                   | v        | zzzzzzzzzzv2c3  | zzz  | dnces |    |
| .....    |                            |          |                 |      |       |    |

specific (h:人, c:腫瘍細胞, v:ウイルス) : 細胞起源の種, action\_site : 解剖学的に階層分類して場所を表現したコード, receptor : 受容体種を表現したコード (未確認の場合は ZZZ), action : 受容体に対する医薬品の直接的作用を表現したコード

図2 情報のコード化から作成した医薬品情報リストの部分事例

よって該当の医薬品座標を構造式表示し、医薬品添付文書等<sup>8,11,12)</sup>に記載される構造から目視で確認した。必要な場合は ISIS Draw 2.4 で新たな平面構造を MDLmol 形式で作成した。さらに構造類似度比較 (しきい値; T=0.01, Rmin=1.0) で重複構造を検知したが、例えば共通する大きな骨格に異なる残鎖を持つオピオイド類は、計算上の識別解像度の限界に達して「類似度: 0」となるので、このような場合は重ならない構造かを再確認した。

5) 医薬品の薬理情報分類と検索方法

医薬品情報ユニットを、座標、一般英名、薬理情報コード、およびユニット毎の連番 (ID) を単位情報ユニットとして結合し、リストに整理して表データベース; 「医薬品情報リスト」を作成した(図2)。クラスター分析の結果は、化学構造の番号 (座標ユニットの登録番号 (ID)) で表示されるので、医薬品情報リストを利用して ID をキーに医薬品検索すれば、クラスター中心やクラスターに含まれる医薬品を照合できる。また、例えば薬理情報をキーに分析対象医薬品群を集めて個別集合をクラスター分析するなど、自在にクラスター分析できるよう情報準備にリストを利用した。

6) クラスター分析手順

本研究は、様々な分子量からなる分析対象の医薬品構造を一括して取り扱った対象全体の構造分類を検討した。このような比較情報に幅がある場合や多数対象の総比較から分析結果を導くことに適しているのは非階層型クラスター分析である。そこで、Java アプレットの集合体である JChem<sup>13)</sup>に含まれる非階層型クラスター分析で最も代表的な Jarvis-Patrick のクラスター分析法<sup>14)</sup>に基づく解析ツ

ル Jarp<sup>15)</sup>を利用して医薬品の構造類似度とクラスター化を以下の1~3の手順で行った。

手順1: 医薬品座標データを分子指紋に変換する構造の数値化

JChem に附属する変換ツール GenerateMD は、医薬品座標データを一次元構造の記述子である Simplified Molecular Input Line Entry Specification (SMILES) に変換し、次いで分子指紋へ変換して数値化する(図3)。この過程で分子不斉情報が除かれるので、医薬品の光学異性体は、その一方の構造が分析対象になる。

手順2: Tanimoto 係数に基づく分析対象の構造間の非類似度 (dissimilarity) の算出

図4の計算フロー1~4は、各段階の計算または記録過程を概略し、数式(1)から Tanimoto 係数、数式(2)から非類似度: dissimilarity (Diss) の算出を示している。クラスター分析の解析条件で与える設定値: T は、 $T \geq Diss$  ならば構造 A と B が nearest neighbors (nnb): 類似と判定するためのしきい値である。計算過程で、A、B それぞれの neighboring list (nbl) が作成され、それに類似識別記録される。Jarp は、こうした計算判定を分析対象群全てに繰り返す(図4のフロー番号4)。

手順3: nbl の解析によるクラスター形成

構造 A と B の類似判定記録 nnb、nbl と数式(3)から得られた R 値が記録される(図4のフロー番号5~6)。クラスター分析の解析条件として与える設定値: Rmin は、 $R \geq Rmin$  ならば A と B を類似項として結合してクラスター形成するための判定を与えるしきい値である。 $R < Rmin$  と判定された構造 C はクラスターに属せず孤立する(図4のフロー番号7)。しきい値 T および Rmin は、解析条件として 0.01 から 1.00 の間の任意実数の値をとる。以



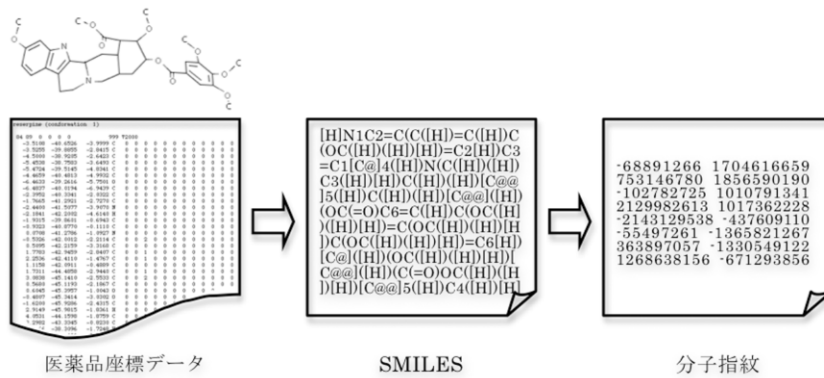


図3 構造情報の変換の模式図

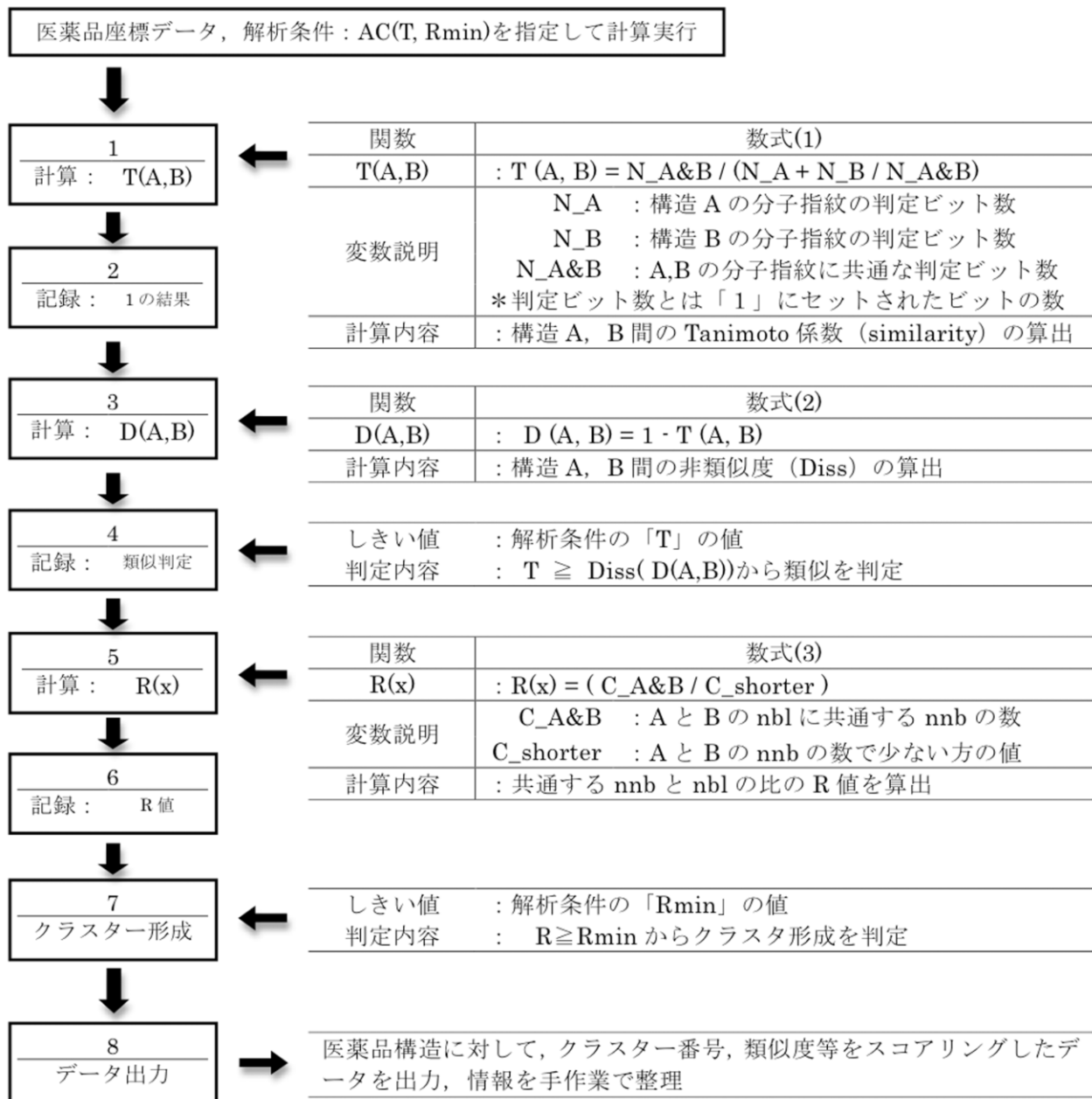


図4 Jarpのクラスター形成判定計算フローと計算関数説明の概略

降クラスター分析の解析条件を AC (T, Rmin) のように記載する。

手順4：クラスター分析結果の整理

手順1～3の結果に出力された分析データは、手作業で整理した(図4のフロー番号8)。解析条件としてAC (T, Rmin)を与えたクラスター分析で発生したクラスター群をCg(N)と表し、その組成をクラスター数XX、孤立数YYのように記してクラスター構成を表記した。Nは0, 1, 2のように整数を与えてクラスター群の識別番号とした。

7) クラスター分析とその結果を解析するための仮定と論理式

仮説1, 2を情報要素に置き換え、クラスター分析によって生成したクラスター群の一つのクラスターに属する医薬品群の薬理情報から具体説明する仮定を設定した。(1)クラスターに属する医薬品の薬理情報を全て取り出し、同一情報数で多数決される薬理情報を「クラスター特性」とし、このクラスターに属する医薬品はクラスター特性を共通に持つ(仮定1)、(2)同一クラスターに属するが、クラスター特性と異なる薬理情報を主作用に持つ医薬品は、クラスター特性がその医薬品の副作用となりその作用機序は同一クラスターに属する他の医薬品に準じる(仮定2)、これらを論理式で表現した。

任意の解析条件を指定したクラスター分析から得られたクラスター群：Cg(N)に含まれる一つのクラスターをCg(N)n(以下n=a, b, c...のように記載)と表現する。このとき、クラスター中心、Cg(N)nに属する医薬品群、薬理情報をそれぞれX, Pn(n=1, 2,...), Piと変数定義し、各薬理情報をX-Pi, Pn-Piのように記す。また、Cg(N)nに属する医薬品の薬理情報：Pn-Piの同一項で多数決されるクラスター特性を、Cg(N)n-Pi=Ds (P 1-Pi, P 2-Pi,...)と記す。例えば、P 1-Pi=[ACE-I], P 2-Pi=[ACE-I], P 3-Pi=[Dop+]ならば、2対1でCg(N)n-Pi=[ACE-I]と多数決されことを表す。さらに、Cg(N)n-Piと共通な薬理情報を持つ医薬品群をWn (n=1, 2,...)、異なる薬理情報を持つ医薬品群をZn (n=1, 2,...)のように集合の要素を表現し、その薬理情報をそれぞれWn-Pi, Zn-Piと記す。任意の構造間の非類似度：Diss(類似性が同一の時0、異なるほど1に近づく)を、[構造名]->[構造名] Dissと記し、Cg(N)nの集合をCg(N)n{ }と表す。例えばCg(N)nに属する構造A, B間のDissは、Cg(N)n {[A]->[B] Diss}と記される。以下の論理式では、Cg(N)nをCと簡略表現した。図5は、Cg(N)の部分集合であるCg(N)aの内部構造を、C {[Pn]->[X] Diss}の値を中心Xからのユークリッド距離として半径に換算し、中心Xから外周に向かうらせん曲線上にC {[Pn]}をC {[Pn]->[X] Diss}の値順にプロットしてクラスター内部の構造集合状態を視覚化したモデル

である。

(論理式1)  $C-Pi = Ds (P 1-Pi, P 2-Pi, \dots)$

(論理式2)  $X-Pi \ni C-Pi$

(論理式3)  $C-Pi \{ [Zn] \rightarrow [X] \text{ Diss} \}$   
 $\langle \ni C-Pi \{ [Wn] \rightarrow [X] \text{ Diss} \}$

(図5の同心円R1の内側)

以上論理式1～3を満たすときクラスター特性：C-Piである薬理情報は、Znの副作用または潜在する作用(sub-Pi)として発現する可能性があるとし、以下の論理式で表現した。

(論理式4)  $C-Pi \in Zn\text{-sub-Pi} \subseteq Zn-Pi$

8) クラスター分析実験方法

クラスター分析によって、医薬品構造の類似性分類と薬理情報の分類との間に相関性を見いだす解析手法の確立と、仮定1および2の検証を目的に以下のクラスター分析と解析のルーチンを実施した。

解析実験1：指定の薬理情報を持つ医薬品を「医薬品情報リスト」から選択して分析の対象群(X)のリストを作り、これを基にクラスター分析に必要な構造データをSDFile形式で束ねた。

解析実験2：指定の解析条件を与え対象群(X)をクラスター分析し、生成したクラスターに属する医薬品の構造とその薬理情報をリストにした。図1の矢印1, 2はこの課程を示している。

解析実験3：解析実験2の結果で得られた個別または全体のクラスター構成を観察し、医薬品の薬理情報に基づく分類と構造のクラスター化による区分け(図1に示した集合

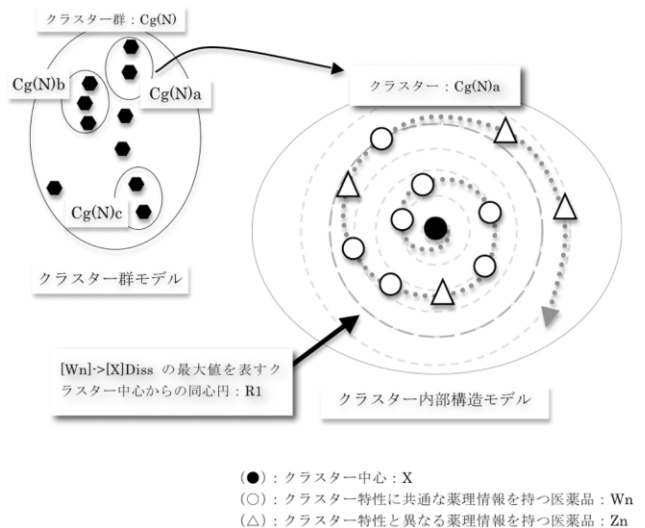


図5 クラスター：Cg(N)aのクラスター中心：Xとの類似([X] Diss)の値を半径距離として中心から延び同心円を辿るらせん曲線上にプロットした視覚化したクラスターの概略図

線)の一致度合を「相関性」として評価した。

なお対象群(0)からその全てまたは一部を薬理情報から対象指定した分析実験を、それぞれ一斉または個別クラスター分析と定義し、その結果を解析した。

## 検証実験とその方法

### 1) 一斉クラスター分析による構造分類と薬理情報との相関性

クラスター分析はその解析条件に従った結果としてクラスター群を生成するだけなので、クラスター分析の妥当性を評価するための基準(基準解析条件)が必要である。そこで仮定1にできるだけ一致する一斉クラスター分析結果を得るため、解析条件を段階的に変更しながら解析実験2を繰り返し、得られた結果をデータマトリクスに整理した。次いで解析実験3から対象群(0)全体を大まかに区分していると判断された解析条件下で発生したクラスター群: Cg(N)の中から、属する医薬品数が最大なクラスター(最大クラスター)に着目しその内部を観察した。この最大クラスターに含まれる構造群を更に分割するように解析条件を変えて解析実験2、3を繰り返した(図1の矢印2はこの過程を示し、集合線の変化が分割を模式化している)。そして生成したクラスター群の中から、構造分類と薬理情報の相関状態を全体と最大クラスター部分との間で交互に観察し、相関性が最も高いクラスター状態(Cg(0))を探索した。

### 2) H1受容体拮抗薬群の個別クラスター分析による構造分類と薬理情報との相関性

エチレンジアミン系を除いたH1受容体拮抗薬は、作用強度と副作用の発現頻度によって4つの構造群に分類される第一世代グループ(H1BG1)と、中枢性の副作用の発現頻度を減少させたとされる第二世代グループ(H1BG2)に分けられる(それぞれを表2中の「Generation」項目に、1または2として記載)。そこでH1BG1およびH1BG2が含まれる24品目の個別グループに適切な解析条件を与えてクラスター分析すれば、前述のように分類される作用特徴と構造群に対応したクラスター生成を観測できると考えた。そこで対象群(0)からH1受容体拮抗薬を薬理情報に指定して個別グループの対象群(1)に選び出し、解析実験1~3を行い、生成されるクラスターに属する構造と薬理情報の相関性を観察して仮定1を検証した。

### 3) 一斉クラスター分析結果に含まれるクラスターの個別解析による副作用予測

一斉クラスター分析では、構造類似分類とクラスターに属した医薬品の薬理情報の一致性を評価した。むしろ異なる薬理情報を持つ医薬品が属すクラスターを生成する分析

結果に着目することで、副作用予測のためのクラスター分析になると考え、そのようなクラスターに属する医薬品の構成を観察した。Cg(0)に含まれる(a)nicomolとniceritrol、(b)cyclandelateとoxeladin、(c)bucolomeを含む各クラスター(Cg(0)a, b, c)を事例に、図1の矢印3のように特定グループを取り出した。そしてそれぞれの医薬品添付文書に記載される副作用の比較解析から、クラスター特性の薬理情報との関連性を考察して、仮定2の検証を試みた。

### 4) 薬理情報指定した個別クラスター分析の解析による副作用予測

血圧降下を薬理情報として持つ医薬品(以下血圧降下薬効群と記す)76品目(対象群(2))と副作用に低血圧を持つ医薬品(以下低血圧発症群と記す)136品目(対象群(3))を指定し個別クラスター分析した。その結果の解析から仮定2に基づく副作用発現予測の検討に以下の実験を試みた。

血圧降下薬効群は、Ca拮抗やアンギオテンシン変換酵素阻害(ACE-I)など詳細な作用分類される薬理情報を持っている。そこでまず血圧降下薬効群に解析実験1~3を行い、作用分類に高い相関が得られる至適解析条件を求めた。次いで低血圧発症群を混合し、先に得られた至適解析条件で再度クラスター分析した結果のクラスター構成とその内部の医薬品の組成から、血圧降下の特性を持つクラスター群:Cg(2)に低血圧発症群の医薬品がどのように混ざり合うかを観察した。そして、[低血圧発症群]->[X]Dissと[血圧降下薬効群]->[X]Dissの最大値を比較し、低血圧の発症が同一クラスターに属する血圧降下薬効群に対する構造類似性から説明できるかを考察した。

## 結果

### 1) 一斉クラスター分析による構造分類と薬理情報との相関性

生成されたクラスター内部の変化を、データマトリクスとクラスター分析結果から観察した。例えば強心配糖体構造は、クラスター形成に厳しい条件であるAC(0.02, 0.9)(対象構造の9割(Rmin=0.9)が互いに類似識別を持つ)を与えても1つのクラスターであった。一方、ピリドンカルボン酸系抗菌薬群の14品目は、大まかなクラスター化条件のAC(0.49, 0.1)(比較対象の1割(Rmin=0.1)が互いに類似であるクラスターを生成する)を与えなければ1つのクラスターにならなかった。表1はクラスター構成の項目に示された数値カウントをまとめたデータマトリクスの部分表で、この中のクラスター数と孤立数に大きな違いがないAC(0.2, Rmin=(0.2, 0.4, 0.6))(点線囲み部分)に注目した。この部分では最大クラスターに属する構

表1 解析条件対クラスター分析結果から作成したデータマトリクスの部分表

| 解析条件 AC  | カウント数   |       |             |
|----------|---------|-------|-------------|
|          | T, Rmin | クラスター | 最大クラスター内の構造 |
| 0.9, 0.5 | 1       | 0     | 1191        |
| 0.8, 0.5 | 1       | 1     | 1190        |
| 0.6, 0.5 | 5       | 4     | 1180        |
| 0.4, 0.5 | 56      | 140   | 804         |
| 0.1, 0.9 | 148     | 782   | 13          |
| •        | •       | •     | •           |
| 0.2, 0.2 | 148     | 520   | 68          |
| 0.2, 0.4 | 149     | 520   | 68          |
| 0.2, 0.6 | 156     | 520   | 32          |
| •        | •       | •     | •           |

造数が68から32へと変化し、最大クラスターをより細かく区分している。そこで、クラスター内部の構造数と種類の構成状態を、Rminの変化(0.2=>0.4=>0.6)に対応させて観察した。その結果、特にAC(0.2, 0.6)で生成したクラスター群：Cg(0)には、(a) undecylenic acidなどの長鎖構造類、(b) プロスタグランジン薬類、(c) フッ素を含む糖質コルチコイド薬類、(d) 糖質コルチコイドと性ホルモン薬類の薬理情報分類を主にする4つのクラスターが発生し、さらにRmin(0.4=>0.6)の間で最大クラスターが細区分化されることが分かった。Cg(0)の他のクラスターの観察からは、アミノグリコシド系、マクロライド系、セフェム系抗生剤それぞれの細区分化や、エストロゲン薬剤とビタミンE薬剤の区分化などをAC(0.2, 0.6)の前後で確認した。Cg(0)の各クラスターに属する構造分類と薬理情報との一致性を集計すると、(1)共通した薬理情報を持つ医薬品が2品目以上属するクラスター数は125、(2)全て共通の薬理情報を持つ医薬品が属するクラスター数は99、Cg(0)内の全クラスター数に対する(1)、(2)の割合はそれぞれ80.1%、63.5%となった。

2) H1 受容体拮抗薬群の個別クラスター分析結果

対象群(1)に解析実験1~3を繰り返した結果、AC(0.5, 0.65)のクラスター分析から、各クラスターにH1BG2が混入しているがH1BG1の作用強度と副作用の発現頻度分類に一致する4区分を持つクラスター群：Cg(1)の生成を確認した(表2)。また、クラスター形成のしきい値を高めたAC(0.5, 0.8)で解析実験2、3を行ってもH1BG1の11品目はCg(1)に同一な4つのクラスターを生成した。H1BG1とH1BG2の完全区分はできなかった。

3) 一斉クラスター分析結果に含まれるクラスターの個別解析結果

クラスター：Cg(0) a, b, cの内部情報を表3に示し

た。Cg(0) a {[Pn]->[X] Diss}の最大値は0.063と非常に類似した構造群で、Cg(0) a, Cg(0) bの論理式3は成立した。Cg(0) cは、論理式3は成立しないがCg(0) c {[Pn]->[X] Diss}の最大値0.124から類似性の高い構造群である。

4) 薬理情報指定した個別クラスター分析結果の解析結果

血圧降下薬効群に対するAC(0.38, 0.8)の個別クラスター分析結果は、クラスター群：Cg(2)の中に、クラスター数10、孤立数20の構成であった。表4に示されたクラスター特性のように、2つの構造を含むCg(2) j以外全て構造類似性と薬理情報に相関性を認めた。

血圧降下薬効群に低血圧発症群を混合した212品目(対象群(4))に対し、AC(0.38, 0.8)でクラスター分析すると、クラスター群：Cg(3)は、クラスター数29、孤立数71の結果を得た。このうちクラスター数15、孤立数14のクラスター群に血圧降下薬効群が属し、そのクラスター構成を観察するとCg(2)の孤立区分がクラスターを生成した以外、大きな変化はなかった。つまり血圧降下薬効群のみから構成されるCg(2)の各クラスターに、低血圧発症群の各医薬品が構造類似性に従って割り振られた結果と考えられた。クラスター群：Cg(3)のうち構造と薬理情報の相関が非常に高かつ低血圧発症群が含まれたものは3つであった。それぞれのクラスター中心は、Cg(2)と一致するアミン枯渴薬のreserpine(Cg(3) a)、ACE-Iのenalapril(Cg(3) b)、β受容体遮断薬のmetoprolol(Cg(3) c)である(表5)。

考察

1) 一斉クラスター分析による構造分類と薬理情報との相関性

骨格構造が大きく共通する強心配糖体構造は、構造類似度の差が小さいため解析条件に左右されず一定なクラスターを形成した。一方、抗菌薬のように活性部分と修飾部

表 2 H1 受容体拮抗薬群の個別クラスター分析で生成したクラスター群：Cg(1)の内部の詳細

| クラスター群の種類 | クラスター群番号               | 解析条件 AC          |
|-----------|------------------------|------------------|
| H1BG1, 2  | Cg(1)                  | T=0.5, Rmin=0.65 |
| クラスター番号   | 医薬品構造名                 | Generation       |
| a         | diphenylpyraline (@)   | 1                |
|           | diphenhydramine        | 1                |
|           | clemastine             | 1                |
|           | ebastine               | 2                |
|           | levocabastine          | 2                |
|           | epinastine             | 2                |
|           | emedastine             | 2                |
|           | mequitazine            | 2                |
| b         | alimemazine (@)        | 1                |
|           | promethazine           | 1                |
|           | isothipendyl           | 1                |
|           | ketotifen              | 2                |
| c         | homochlorcyclizine (@) | 1                |
|           | hydroxyzine            | 1                |
|           | meclizine              | 1                |
|           | astemizole             | 2                |
| d         | triprolidine (@)       | 1                |
|           | chlorpheniramine       | 1                |
|           | cyproheptadine         | 1                |
| e         | azelastine (@)         | 2                |
|           | bepotastine            | 2                |
| f         | oxatomide              | 2                |
| g         | terfenadine            | 2                |
| h         | fexofenadine           | 2                |

(@)クラスター中心

表 3 一斉クラスター分析結果から得られたクラスター群：Cg(0)の個別組成

| クラスター群の種類 | クラスター群番号                | 解析条件 AC         |                 |
|-----------|-------------------------|-----------------|-----------------|
| 一斉クラスター分析 | Cg(0)                   | T=0.2, Rmin=0.6 |                 |
| クラスター番号   | 医薬品構造名                  | [X] Diss        | 薬理情報            |
| a         | hepronicate (@)         | 0               | 血管平滑筋収縮抑制       |
|           | nicomol                 | 0               | 脂肪分解抑制*         |
|           | niceritrol              | 0.063           | 脂肪分解抑制*         |
|           | inositol hexanicotinate | 0.063           | 血管平滑筋収縮抑制       |
| b         | homatropine (@)         | 0               | 抗コリン (M3 受容体遮断) |
|           | その他 16 品目               | -               | 抗コリン (M3 受容体遮断) |
|           | cyclandelate            | 0.194           | 血管平滑筋収縮抑制       |
|           | oxeladin                | 0.327           | 延髄咳中枢抑制         |
|           | valethamate bromide     | 0.365           | 抗コリン (M3 受容体遮断) |
| c         | barbital (@)            | 0               | GABAA 受容体       |
|           | metharbital             | 0               | GABAA 受容体       |
|           | amobarbital             | 0.082           | GABAA 受容体       |
|           | bucolome                | 0.124           | 非ステロイド性消炎鎮痛     |

(@) クラスター中心、\* リポタンパクリパーゼ活性化およびコレステロール合成抑制

表 4 血圧降下薬効群のクラスター分析によるクラスター群：Cg ( 2 ) の組成

| クラスター群の種類 |                  | クラスター群番号           | 解析条件 AC            |
|-----------|------------------|--------------------|--------------------|
| 血圧降下薬効群   |                  | Cg ( 2 )           | T=0.38, Rmin=0.8   |
| クラスター番号   | クラスター特性          | クラスター中心            | クラスターに属した数 ( 該当数 ) |
| a         | ACE-I            | enalapril          | 10(10)             |
| b         | ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗  | nitrendipine       | 13(10)             |
| c         | アミン枯渴            | reserpine          | 4( 4 )             |
| d         | チアジド系利尿          | trichlormethiazide | 3( 4 )             |
| e         | 非チアジド系利尿         | indapamide         | 2( 3 )             |
| f         | $\beta$ 受容体遮断    | metoprolol         | 14(19)             |
| g         | $\alpha$ 1 受容体遮断 | bunazosin          | 4( 5 )             |
| h         | 直接血管拡張 1         | budralazine        | 2( 4 )             |
| i         | 直接血管拡張 2         | cadralazine        | 2( 4 )             |
| j         | 混合               | chlortalidone      | 2 *                |

\* furosemide と混合

表 5 血圧降下薬効群と低血圧発症群の混合クラスター分析で生成したクラスター群：Cg ( 3 ) の内部の詳細

| クラスター群の種類 |                        | クラスター群番号 | 解析条件 AC          |
|-----------|------------------------|----------|------------------|
| 混合クラスター分析 |                        | Cg ( 3 ) | T=0.38, Rmin=0.8 |
| クラスター番号   | 医薬品構造名                 | [X] Diss | 薬理情報             |
| a         | reserpine (@)          | 0        | アミン枯渴 *          |
|           | その他 2 品目               | -        | アミン枯渴            |
|           | DAE-reserpilate        | 0.201    | アミン枯渴            |
|           | vincristine            | 0.333    | 抗腫瘍              |
|           | goserelin              | 0.377    | LH-RH アゴニスト      |
| b         | enalapril (@)          | 0        | ACE-I            |
|           | methylphenidate        | 0.323    | ドパミンの遊離促進        |
|           | その他 8 品目               | -        | ACE-I            |
|           | temocapril             | 0.407    | ACE-I            |
| c         | metoprolol (@)         | 0        | $\beta$ 受容体遮断    |
|           | その他 12 品目              | -        | $\beta$ 受容体遮断    |
|           | alprenolol             | 0.163    | $\beta$ 受容体遮断    |
|           | oxprenolol             | 0.353    | $\beta$ 受容体遮断    |
|           | naftopidil             | 0.353    | $\alpha$ 受容体遮断   |
|           | mexiletine             | 0.357    | Na チャネル遮断        |
|           | carteolol              | 0.402    | $\beta$ 受容体遮断    |
|           | pentamidine isetionate | 0.434    | 抗ウイルス            |
|           | buprenorphine          | 0.466    | オピオイド受容体結合       |
|           | morphine               | 0.522    | オピオイド受容体結合       |

(@)クラスター中心、DAE = dimethylaminoethyl

分から成る構造は、部分構造変化によって個々の構造類似度がばらつく結果、クラスター構成と薬理情報が期待通り一致しない事例と考えられる。つまり対象群全体の構造を単純総当たりするクラスター分析によって他の構造種の医薬品との比較分類は、上記の様な構造特徴を持つ医薬品は適さないと考えられる。

対象群(0)への繰り返し分析から AC (0.2, 0.6) を見出した一斉クラスター分析は、生成したクラスター内部を詳細に観察して判別した経験的条件決定方法である。この結果得られたクラスターに属する医薬品構造群とその薬理情報の一致度(1) 80.1%、(2) 63.5%は、対象群(0)への他の解析条件による一斉クラスター分析の一致度として得られた各比率集計と比較しても特異値であったことから、AC (0.2, 0.6) を基準解析条件と判断した。このように構造特徴と分析結果の考察または可変した条件設定による結果の観察から行った経験的な条件決定によって、クラスター分析は客観的な構造分類方法に有用であると判断できた。

## 2) H1 受容体拮抗薬群の個別クラスター分析結果に対する構造分類と薬理情報との相関性

薬理情報で選択した対象群(1)に対する個別分析とその観察によって、一斉クラスター分析では得られなかった H1 BG1 が持つ詳しい作用と構造分類を一致させる解析条件を確かめた。また、表2のクラスター a~c のように、類似骨格群として H1 BG1 と H1 BG2 が混在したと読み取れるが、その完全な区分けは構造類似比較からだけでは難しいことが示された。これは、受容体の構造特異的識別性とクラスター分析の構造全体からの比較識別の違いと考えられる。

## 3) 一斉クラスター分析結果に含まれるクラスターに対する副作用発現予測

クラスター: Cg (0) a に属する nicomol および niceritrol の医薬品添付文書の副作用記載部分には「顔面紅潮」が示されているので、仮定2に従ってクラスター内の他の医薬品の薬理情報にある血管平滑筋細胞の収縮抑制が発現していると考察できる。また、クラスター: Cg (0) b に属する oxeladin の医薬品添付文書には、禁忌の項に「緑内障(抗コリン作用による眼圧上昇)」と記載され、その抗コリン作用は他の文献からも既知である。さらに、cyclandelate の医薬品添付文書には、「緑内障の増悪、口渇」など抗コリン薬に特徴的な副作用記載があり、cyclandelate と他の抗コリン薬間の論理式3の成立と合わせると、本事例の副作用発現は仮定2を裏付ける。一方、クラスター: Cg (0) c に属する bucolome の [X] Diss の値は論理式3を成立させないが、他のクラスター内の数値と比べてもその

類似度の差は小さい。また、構造はバルビツール酸共通の骨格を持ち、医薬品添付文書にある「眠気、頭痛およびふらつき感」などの記載から、仮定2に従って副作用発現すると考えられる。以上の3つの事例考察から、論理式4の成立が支持されると考えられる。

## 4) 薬理情報指定した個別クラスター分析結果の解析による副作用予測

構造分類と薬理情報に相関性を持つ Cg (2) を標準クラスター群とし、Cg (2) 生成の解析条件で、低血圧発症群が Cg (2) に割り振られる状態の観察は、混合クラスター分析手法の検証になる。表5の混合後のクラスター分析結果を以下のように考察した。

Cg (3) a に属する vincristine および goserelin は、論理式3が単純成立せず、クラスター分析の結果解析だけでは副作用の発現を説明するのは難しいと判断された。一方、Cg (3) b に属する methylphenidate は、論理式3が成立し、医薬品添付文書に高血圧と低血圧の副作用記載があることと合わせると、ACE-I 薬様に低血圧を発現すると考えられる。Cg (3) c には高血圧症に適用を持つ14品目を含む表5に示した医薬品が属している。このうちオピオイド類は、その薬理情報から  $\beta$  受容体遮断以外の要因でも血圧低下を説明できる。また、pentamidine isetionate の [X] Diss は 0.434 で、[buprenorphine]->[X] Diss の値 0.466 より小さいが、論理式3の判定からわずかにずれている。オピオイド類との構造類似度の単純比較として [buprenorphine]->[pentamidine isetionate] Diss を算出すると 0.579 である。Cg (3) c の解析条件 AC (0.38, 0.8) の T=0.38 に注目すれば、 $\beta$  受容体遮断以外の血圧低下要因を持つオピオイド類に類似して Cg (3) c に属したのではなく、クラスター中心近傍距離にある構造群に類似してクラスターに属したと判断される。つまり pentamidine isetionate は、 $\beta$  受容体遮断様作用によって副作用の低血圧を発症していると考えられる。さらに、mexiletine と naftopidil の [X] Diss は、0.357, 0.353 で、論理式3が成立するので、それぞれの既知の薬理作用からの起因に加えて、 $\beta$  受容体遮断様の血圧低下も起こると考えられる。以上のようなクラスターの観察と数値解釈から副作用の発現を考察できる。

## 結論

各医薬品の既知の薬効や薬理作用から整理した薬理情報を基に、全てまたは個別の対象群のクラスター分析結果の解析によって適切な解析条件を導いた。そして構造類似と薬理情報の相関性および副作用発現の仮定検証を通して、仮定1、2やその論理式の有用性を示した。また、混合クラスター分析手法の手順検討によって、より詳細な分類や

作用予測ができることを示した。これらより、本研究の実験方法や論理式判定が、医薬品作用予測の情報解析アルゴリズムの一つになると考えている。

例えば副作用回避に、このアルゴリズムを用い同種・同効でかつ非構造類似な代替薬の選択を可能にする作用予測システム開発を検討できる。本研究で用いたアルゴリズムには、既存薬理情報に基づくクラスター分析の妥当性判定が含まれている。より妥当なクラスター分析には、より精度の高い薬理情報の分類、整理、そして情報構造化が必要である。このように医薬品構造に対するクラスター分析とその解析手法は、医薬品の作用を説明するクラスター分析だけでなく、いわゆる ADME を構造から予測する応用に展開できると考えている。

本研究で用いた解析アルゴリズムに含まれる分析手法や結果の解釈は、事例の積み重ねまたは手法の展開、他のクラスター分析手法からの相互検証を実施してより最適なアルゴリズム設計が必要と考えている。

## 引用文献

- 1) Doman N.T.: Algorithm 5: A Technique for Fuzzy Similarity Clustering of Chemical Inventories. *J Chem Inf Comput Sci* 1996; **36**: 1195-204.
- 2) 完山晃栄: 遺伝子医学の進歩. *日本保険医学会雑誌* 2002; **100**(1): 46-54.
- 3) 荻島 創一, 田中 博: クラスタ分析. *臨床検査* 2005; **49**(12): 1421-26.
- 4) <http://www.prouresearch.com/NewsEventPublications/Publications.aspx>
- 5) Michael R. Anderberg: Cluster Analysis for Applications. Academic Pr, 1973.
- 6) 高折修二, 福田英臣, 藤原元始, 大森義仁, 高木敬二郎, 上条一也. *グッドマン・ギルマン薬理書 (上) 薬物治療の基礎と臨床* 第9版. 廣川書店, 1999.
- 7) 田中千賀子, 加藤隆一編. *NEW薬理学* 改訂第4版. 南江堂, 2002.
- 8) <http://www.info.pmda.go.jp/>
- 9) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>
- 10) 浜田真向, 倉田香織, 土橋朗: 三次元医薬品構造データベース (Three Dimensional Pharmaceutical Structure Database (3DPSD)) の構築と展開(1), (2) *JJDI* 2002; **4**: 112-22.
- 11) 日本医薬情報センター編集. *医療薬日本医薬品集 2003*. じほう, 2002.
- 12) 高久史麿, 矢崎義雄 監修. *治療薬マニュアル 2003*. 医学書院, 2003.
- 13) Csizmadia F. JChem: Java Applets and Modules Supporting Chemical Database Handling from Web Browsers. *J Chem Inf Comput Sci* 2000; **40**: 323-4.
- 14) Jarvis R. A., Patrick E. A. Clustering Using a Similarity Measure Based on Shared Near Neighbors. *IEEE Transactions in Computers* 1973; **11**, 1025-34.
- 15) <http://www.jchem.com/>



## 粉碎調剤後の安定性の情報に関する調査・検討

増田和司\*<sup>1)</sup>、今関美智子<sup>1)</sup>、高橋 香<sup>1)</sup>、大久保正人<sup>1)</sup>、長谷川敦<sup>1)</sup>、  
中村貴子<sup>1)</sup>、中澤一純<sup>2)</sup>、仲佐啓詳<sup>1)</sup>、中村裕義<sup>1)</sup>、有吉範高<sup>1)</sup>、北田光一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 千葉大学医学部附属病院 薬剤部 〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

<sup>2)</sup> 長野赤十字病院 薬剤部 〒380-8582 長野県長野市若里 5-22-1

### Evaluation of drug stability information after tablet crushing.

Kazushi Masuda\*<sup>1)</sup>, Michiko Imazeki<sup>1)</sup>, Kaori Takahashi<sup>1)</sup>, Masato Okubo<sup>1)</sup>, Atsushi Hasegawa<sup>1)</sup>, Takako Nakamura<sup>1)</sup>,  
Kazuyoshi Nakazawa<sup>2)</sup>, Hiromitsu Nakasa<sup>1)</sup>, Hiroyoshi Nakamura<sup>1)</sup>, Noritaka Ariyoshi<sup>1)</sup>, Mitsukazu Kitada<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Division of Pharmacy, University Hospital, Chiba University School of Medicine

<sup>2)</sup> Department of Pharmacy, Nagano Red Cross Hospital

(Received August 29, 2008)  
(Accepted February 9, 2009)

#### Abstract

**Objective:** To pursue proper use of crushed tablet, we evaluated drug stability information after tablet crushing. We determined appropriate storage period after tablet crushing according to our evaluation standard.

**Methods:** We surveyed 406 drugs introduced in our hospital. To gather information about stability of crushed tablets, we surveyed literature and requested pharmaceutical companies to provide the information. We researched the examination contents including test item, conditions and period, and assessed stability based on newly established standards.

**Results:** Of 406 drugs, information about changes in active ingredient amounts and characteristics after tablet crushing was available in 259. Test conditions survey showed that only 80 drugs had been tested under various conditions including normal room temperature and humidity, high temperature and humidity, and light presence and absence. Stability assessment results showed that under appropriate storage conditions away from high temperature, humidity, and light, 210 drugs could be stored for greater than 4 weeks, while 14 drugs could not maintain stability for a week. However, the number of drugs deemed to be stable for more than four weeks under appropriate condition was decreased to 157 under light, and 62 under high temperature and humidity.

**Conclusion:** Due to lack of information, stability of many drugs after tablet crushing could not be suitably assessed. Methods and existing criteria to decide whether the drug is approved for crushing or not, vary from drug to drug. Therefore, it seemed to be very important for pharmacists to review the information strictly and provide appropriate information to patients and medical staff about tablet crushing.

**Key words:** tablet crushing, drug stability information, evaluation standard, approved for crushing, provision of information

#### 緒言

多くの錠剤やカプセル剤には目的に応じて様々な製剤学的な工夫がなされており、錠剤を粉碎あるいはカプセル剤を開封して調剤（以下、粉碎調剤）することにより、医薬品の治療効果、安定性、安全性、品質、コンプライアンス等に悪影響を及ぼす可能性がある<sup>1-9)</sup>。一方、1回服用量が既存の規格に合わない場合や嚥下障害のある患者に投薬する際に、投与に適した剤形がなければ粉碎調剤を行わなければならない状況が起こり得る<sup>10)</sup>。しかし、粉碎調剤による投与は承認の用法外の使用法であり、製造物責任法の観点

からもその使用は慎重であるべきである。各医薬品において粉碎調剤に関する情報は十分とはいえないが、薬物治療への悪影響を最小限に抑えるためには、粉碎調剤によって起こり得る望ましくない事象とその根拠となる情報を可能な限り把握し、調剤や情報提供に活かすことが重要である。

粉碎された医薬品の安定性に関する情報は、粉碎調剤の可否を判断するうえで重要な情報であるが、安定性を評価するための基準は明確化されていないのが現状である。本報告では、錠剤の粉碎後の安定性に関して、現場の薬剤師が得られる情報について調査を行い、一定の基準を設定し粉碎後の保存可能期間や保存時の注意事項について検討を

行った。また、その中で粉碎調剤の可否を検討する上での問題点について考察した。

## 方法

### 〔対象〕

千葉大学医学部附属病院（以下、当院）で採用されている錠剤の中で、粉碎調剤の可否を判断する上で製剤学的に問題がある医薬品（徐放性製剤、腸溶性製剤、舌下錠）や粉碎調剤の必要性が低いと考えられる医薬品（速崩壊性製剤など）を除外した364成分406品目を対象とした。

### 〔粉碎後の安定性に関わる情報についての調査〕

対象品目について、粉碎品、原末、製剤の安定性に関する情報を収集した。情報を収集するために文献検索を行い、また各製薬企業に粉碎調剤に関する情報提供を依頼した。その他の情報源として添付文書、インタビューフォーム（以下、IF）、錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック<sup>11)</sup>（以下、粉碎HB）、錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報<sup>12)</sup>を用いた。情報の有無は、安定性試験の試験内容（試験項目、試験条件、試験期間を含む）とその結果が文書として得られたものを情報有りと判断した。対象品目のうち、粉

砕後の安定性に関する情報が得られた医薬品の割合を製薬企業ごとに集計した。また、粉碎後の安定性試験の内容を調査し、安定性試験の試験項目と条件、試験期間について分類を行った。粉碎後の安定性試験の情報が得られなかった医薬品については、同一商品名で規格の異なる製剤の粉碎後の安定性情報の有無や原末、無包装状態の製剤の安定性情報の有無を調査した。

### 〔粉碎後の安定性に関する検討〕

得られた情報をもとに表1に示す基準に従い、粉碎後の保存可能期間と保存時の注意事項について検討を行った。

## 結果

### 〔粉碎後の安定性に関わる情報についての調査〕

対象とした364成分406品目の医薬品について、全67社の製薬企業に情報提供を依頼した。製薬企業ごとの対象品目数の内訳は、対象品目が1～2品目であった製薬企業が22社、3～4品目が17社、5～9品目が14社、10～14品目が6社、15～19品目が5社、20品目以上が3社であった（図1）。対象品目のうち製薬企業からの情報提供や文献検索により錠剤の粉碎後の安定性試験の情報を得ることがで

表1 粉碎調剤後の安定性試験内容の分類と保存可能期間の判断基準

|   |
|---|
| <p><b>〔試験項目について〕</b><br/>                 粉碎調剤後の安定性試験の試験項目として、以下に示す項目の試験実施状況を調査した。<br/>                 各項目について設定した規格内の基準を以下に示す。<br/>                 性状： 『わずかな』に相当する表現までの変化で潮解を認めない。<br/>                 有効成分含量： 5%までの低下、あるいは数値がない場合、『わずかに低下』またはそれに相当する表現までの低下。<br/>                 水分含量（重量）： 5%までの増加、あるいは数値がない場合、『わずかに増加』またはそれに相当する表現までの増加。<br/>                 類緑物質（分解物）： 各医薬品において適合基準が明確に定められている場合はそれに従う。<br/>                 適合基準が定められていない場合、2%までの増加、あるいは数値がない場合、『極わずかな増加』またはそれに相当する表現までの増加。また、保存期間中に新たな類緑物質（分解物を含む）を認めない。</p> <p><b>〔試験条件について〕</b><br/>                 粉碎調剤後の安定性試験の試験条件を調査し、以下に設定した条件に分類した。<br/>                 温度と湿度に関する条件<br/>                 通常条件： 室温成り行き湿度、あるいは恒温恒湿槽において10～30℃、40～70%RHに該当する条件。<br/>                 過酷条件： 恒温恒湿槽において31～50℃、71～100%RHに該当する条件。<br/>                 光に関する条件<br/>                 遮光条件： 光の照射なしあるいは散光下で遮光を施した状態に該当する条件。<br/>                 散光条件： 直射日光を避けた室内散光下に該当（1日あたりの総照度が10,000 Lux-hrに相当）する条件。<br/>                 照度が示されている場合は総照度を算出し、それを基に安定性が維持される期間を決定する。</p> <p><b>〔粉碎調剤後の保存可能期間の判断について〕</b><br/>                 粉碎調剤後の安定性情報があり、かつ試験項目として性状と有効成分含量を必須の検討項目とし、この両項目に関して試験を実施している医薬品を対象とする。水分含量（重量）と類緑物質（分解物）は参考項目とし、データがある場合に限り保存可能期間を判断する上での検討項目とする。<br/>                 粉碎後の保存可能期間は、各医薬品において試験が行われている条件下で、試験項目が規格内となっている期間として判断する。ただし、温度・湿度に関しては過酷条件で安定であれば通常条件においても安定、光に関しては散光条件で安定であれば遮光条件においても安定と判断する。</p> |
|---|

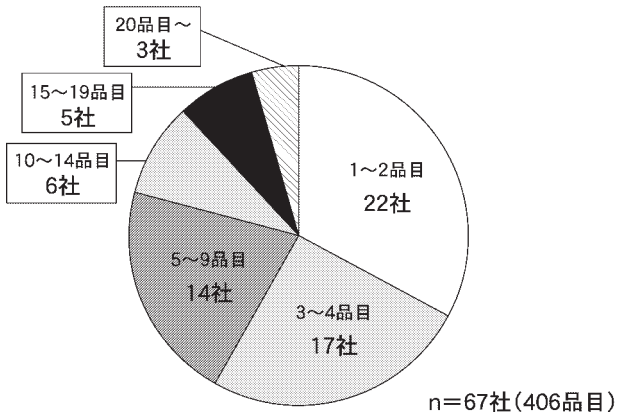


図1 対象医薬品数の内訳

きた医薬品は、品目数として66%にあたる257成分269品目であった。このうち226品目の粉碎後の安定性情報は、製薬企業の有する非公表の情報からのみ入手可能であった。次に、今回の対象品目のうち安定性に関する情報が得られた医薬品の割合を製薬企業ごとに算出し、割合別に製薬企業の数を示した結果が図2である。対象品目のうち80%以上の品目について、粉碎後の安定性情報を得ることができた製薬企業は35社と最も多く、さらにこのうち29社においては全品目の情報を得ることができた。一方、対象品目の20%未満の品目しか情報を得られなかった製薬企業が10社あり、このうち9社は全品目について情報を得ることができなかった。なお、図2に示した67社の中には対象品目が1~2品目であった22社の製薬企業(医薬品の品目数として全30品目)も含まれており、その割合は100%の医薬品の情報が得られた企業が16社、50%が3社、0%が3社であった。

粉碎後の安定性に関する情報が得られた医薬品について、試験内容の調査を行った。まず、試験項目に関する調査結果を表2-aに示す。安定性を評価するうえで最低限必要と考えられる性状と有効成分含量の両項目について、検討されていた医薬品は248成分259品目であり、これらを粉碎調剤後の安定性を検討する対象とした。なお、性状、

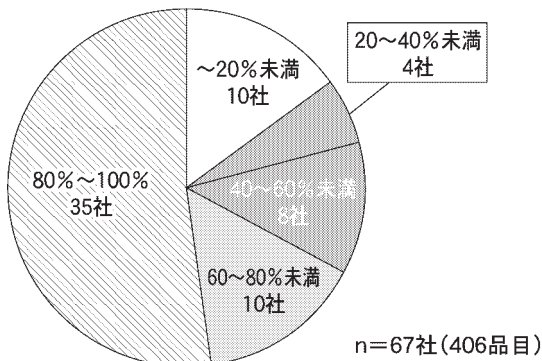


図2 粉碎調剤後の安定性情報が得られた医薬品の割合

有効成分含量、水分含量、類縁物質の4項目全てが検討されていた医薬品は53品目であった。

次に、試験条件の調査を行い、表1に示す基準により温度・湿度と光の条件別に分類した(表2-b)。温度・湿度が通常条件で試験されていた医薬品は218品目(条件群A~G)であり、通常条件と過酷条件の両条件で試験されていた医薬品は83品目(条件群A、B)であった。また、条件群J~Lに該当する34品目は通常条件の温度、過酷条件の湿度で試験されていた。一方、光に関する条件では散光と遮光の両条件下で試験が実施されていた医薬品は201品目(条件群A、C、E、H、J)であった。温度・湿度と光の各条件を全て満たした条件で試験されていた医薬品は259品目中、31%にあたる80品目(条件群A)のみであった。

試験期間は28-30日のものが最も多く133品目で、30日を超えるものも100品目あった(表2-c)。

粉碎後の安定性試験が未実施、あるいは情報が得られなかった120成分137品目については、粉碎後の安定性を判断する上で参考となる情報の有無をさらに検討した(表3)。このうち18品目は同じ商品名で規格の異なる製剤の粉碎後の安定性に関する情報を有していた。また、原本と無包装状態の製剤の安定性について、試験内容や適合規格などが明確化された情報として得られた医薬品は、それぞれ94品目、123品目であった。これらの情報全て十分に得られない医薬品が5品目あった。

〔粉碎後の安定性に関する検討〕

表1の基準により、該当する259品目の医薬品において、粉碎調剤後の保存可能期間および保存時の注意事項について検討を行った。

まず、通常条件に該当する温度・湿度下で遮光下という保存条件を優良保存条件と定義し、優良保存条件下における保存可能期間を評価した結果が図3である。温度・湿度のどちらかあるいは両方が過酷条件のみ、あるいは散光条件のみで試験されていた60品目(条件群FとH~L)については、優良保存条件よりも厳しい条件下で試験されていることから、各試験条件下で安定性が維持されている期間を優良保存条件下での保存可能期間とした。図3-aには全259品目中、試験期間内で安定性に問題が生じなかった215品目の保存可能期間別の医薬品数を示した。これらは試験期間中に問題がなかったことから、試験期間を保存可能期間と判断した。そのため、これらの品目では示した期間よりもさらに長期に渡り安定性が維持される可能性がある。一方、図3-bには試験期間内に問題が生じていた44品目の保存可能期間別の医薬品数を示した。これらの医薬品は、安定性に問題がないことが確認されている最長の期間を保存可能期間とした。試験期間内に安定性に問題があり、保存期間が27日以内と判断された30品目の医薬品のうち、

表2 粉碎後の安定性試験内容

| a) 試験項目による分類 |      |        |      |      |              | c) 試験期間による分類 |      |
|--------------|------|--------|------|------|--------------|--------------|------|
| 項目群          | 試験項目 |        |      |      | 項目群別<br>該当品目 | 試験期日<br>(日)  | 該当品目 |
|              | 性状   | 有効成分含量 | 水分含量 | 類縁物質 |              |              |      |
| a            | ○    | ○      | ○    | ○    | 53           | 0~6          | 0    |
| b            | ○    | ○      | ○    | ×    | 99           | 7~13         | 4    |
| c            | ○    | ○      | ×    | ○    | 22           | 14~27        | 22   |
| d            | ○    | ○      | ×    | ×    | 85           | 28~30        | 133  |
| e            | ○    | ×      | —    | —    | 3            | 31~60        | 37   |
| f            | ×    | ○      | —    | —    | 7            | 61~90        | 47   |
| 項目別該当品目      | 262  | 266    | 152  | 78   |              | 91~          | 16   |

○：検討が行われている、×：検討が行われていない、—：検討の有無問わず  
n=269 品目

n=259 品目

b) 試験条件による分類

| 条件群     | 温度・湿度の条件 |    | 光の条件 |     | 条件群別<br>該当品目 |
|---------|----------|----|------|-----|--------------|
|         | 通常       | 過酷 | 遮光   | 散光  |              |
| A       | ○        | ○  | ○    | ○   | 80           |
| B       | ○        | ○  | ○    | ×   | 3            |
| C       | ○        | △  | ○    | ○   | 59           |
| D       | ○        | △  | ○    | ×   | 3            |
| E       | ○        | ×  | ○    | ○   | 45           |
| F       | ○        | ×  | ×    | ○   | 19           |
| G       | ○        | ×  | ○    | ×   | 9            |
| H       | ▲        | ○  | ○    | ○   | 3            |
| I       | ▲        | ○  | ○    | ×   | 4            |
| J       | △        | △  | ○    | ○   | 14           |
| K       | △        | △  | ×    | ○   | 4            |
| L       | △        | △  | ○    | ×   | 16           |
| 条件別該当品目 | 218      | 90 | 236  | 224 |              |

○：該当する条件で検討が行われている、×：該当する条件で検討が行われていない、  
△：温度・湿度のどちらか一方が該当しない、  
▲：温度・湿度のどちらか一方または両方が該当しない  
n=259 品目

表3 粉碎調剤後の安定性を推測するための情報の有無  
粉碎後の安定性試験の情報が得られなかった品目について検討を行った。

| 他規格製剤の粉碎品 | 安定性試験の情報の有無 |          | 該当品目 |
|-----------|-------------|----------|------|
|           | 原末          | 無包装状態の製剤 |      |
| ○         | ○           | ○        | 16   |
| ○         | ▲           | ○        | 2    |
| ×         | ○           | ○        | 69   |
| ×         | ○           | ▲        | 9    |
| ×         | ▲           | ○        | 36   |
| ×         | ▲           | ▲        | 5    |

○：情報あり、×：情報なし  
▲：情報なしあるいは試験内容や適合基準などが不明確  
n=137 品目

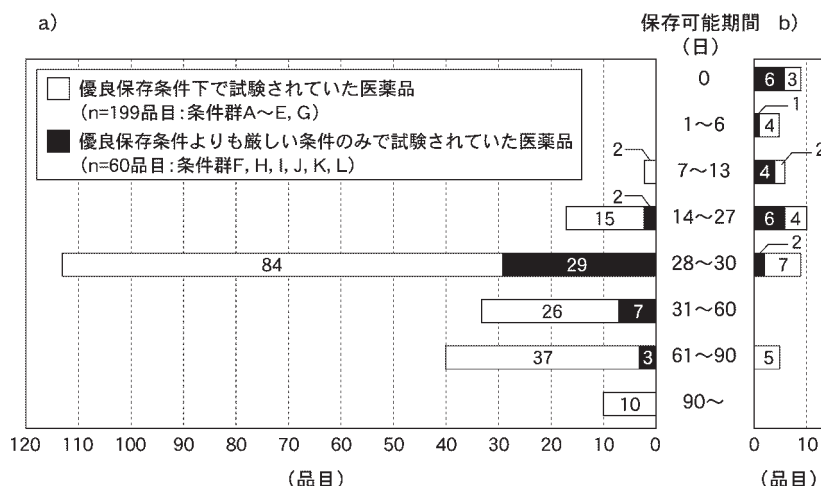
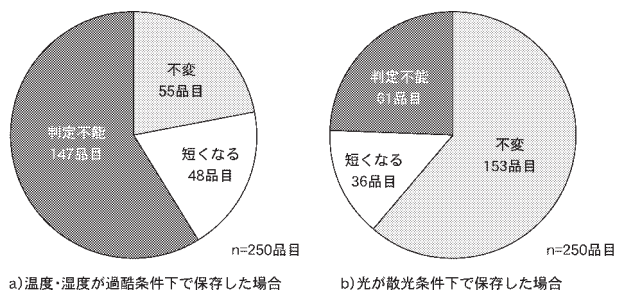


図3 優良保存条件下における保存可能期間

- a) 試験期間内に安定性に問題が生じなかった医薬品の保存可能期間別品目数 (n=215 品目)
- b) 試験期間内に安定性に問題が生じていた医薬品の保存可能期間別品目数 (n=44 品目)

17 品目は優良保存条件よりも厳しい条件のみで試験されていた。これらの品目の中には、適切な条件下で保存することで、4 週間以上の長期間に渡り安定性が維持される医薬品が含まれている可能性がある。なお、保存可能期間が1 週間未満と判断された医薬品は14 品目であった。一方、4 週間以上保存可能と考えられた医薬品は210 品目であった。

次に、優良保存条件下での保存可能期間が0 日と判断された9 品目を除く250 品目について、悪条件下で保存した場合の保存可能期間を検討した。温度・湿度を過酷条件とし遮光条件下で保存した場合の保存可能期間の変化を図4-a に示した。この結果、過酷条件においても試験期間中に安定性に問題がなく、優良保存条件下と同じ期間保存可能と判断された医薬品は55 品目であった。温度あるいは湿度が過酷条件となることで、安定性が維持される期間が明らかに短くなる医薬品は48 品目であった。これら以外の医薬品では十分な試験が行われていないため、温度・湿度の過酷条件下で安定性が影響を受けるか否かを判断できなかった。



ただし、優良保存条件下で保存期間が0 日と判断された9 品目の医薬品を除外

図4 悪条件下での保存による保存可能期間の変化

た。なお、温度・湿度が過酷条件の下で4 週間以上保存可能と判断できた医薬品は62 品目のみであった。同様に散光条件下での保存可能期間を検討した結果(図4-b)、試験期間中に安定性に問題がなく、優良保存条件下と同じ期間保存可能と判断された医薬品は153 品目であった。散光条件となることで安定性に問題が生じ、保存可能期間が短くなることが明らかとなった医薬品は36 品目であった。これら以外の医薬品では遮光条件下でも安定性に問題がある、あるいは照射量の不足等の理由から、散光条件により安定性がどの程度変化するかを判断できなかった。なお、散光下で4 週間以上保存可能と判断できた医薬品は157 品目であった。

### 考察

個々の患者に対して適切な薬物療法を行うためには、同一成分の医薬品であっても様々な剤形を使いわけの必要がある。今回調査を行った406 品目のうち、同一商品名で散剤や水剤が市販されているものは160 品目であった。これらの剤形が市販されていない、あるいは各医療機関で採用されていない場合、粉碎調剤が必要とされる可能性がある。今回対象とした406 品目中、当院で同一成分の散剤あるいは水剤を採用していたものは60 品目のみであった。

粉碎調剤の可否を判断する際には、承認された使用方法ではないため安全性が確立されていないことを常に念頭に置くべきである。その上で粉碎調剤により起こり得る問題の有無を把握し、それらが本当に粉碎不可と判断すべき事象に該当するか検討する必要がある。今回我々は、粉碎調剤を行う上で検討すべき必須項目の一つである粉碎後の安定性について検討を行った。

その結果、粉碎後の安定性に関する情報は、製薬企業の

有する非公表のデータからしか得られない医薬品が多く、製薬企業からの情報提供に強く依存していることが明らかとなった。市販されている粉碎 HB では、記載内容が要約されており試験内容に関する情報まで十分に記載されている医薬品は少なかった。また、粉碎可否を判断するための検討項目や判定の基準が不明確であり、適切な粉碎可否の判断や情報提供を行うためには、より詳細な情報が必要であると考えられた。粉碎調剤を推奨することはできないという前提はどの製薬企業も同じであったが、情報提供への姿勢は製薬企業間で大きな差があった。図 2 に示す粉碎後の安定性情報が得られた医薬品の割合の差のみならず、提供姿勢にも差がみられ、情報提供の手段として IF やホームページに粉碎後の安定性に関する情報を掲載し、粉碎調剤のニーズに対応していた製薬企業も存在した。一方、承認された使用方法ではないなどの理由から試験を行っていない、あるいは試験結果を情報提供できないという製薬企業も少なからずあった。粉碎後の安定性に関する情報が得られない場合、表 3 に示す項目等をもとに粉碎後の安定性を推測せざるを得ない。他規格の製剤の粉碎後の安定性から推測する場合は、製剤間で剤皮や添加剤等に相違がないかを考慮する必要があると考えられる。また、原末や無包装状態の安定性から推測する場合には、剤皮の有無やその使用目的等を考慮する必要があると考えられる。

今回の調査では 269 品目において粉碎後の安定性試験の情報が得られたが、その試験内容は製薬企業間あるいは医薬品により大きな違いが認められた。また、判断基準も製薬企業間で異なるため、同様の試験結果であっても粉碎可否の判断に相違が認められた。吉田らは、コンプライアンスへの影響が問題となり粉碎不可とされている 43 品目について苦味試験を行い、服用に耐え難いと判断された医薬品は 12 品目のみであったと報告している<sup>13)</sup>。このような報告も踏まえ、粉碎後の安定性に関しても、一定の基準を設定し評価する必要があると考えられた。

今回、我々は、粉碎後の安定性を判断する上での必須項目として品質や薬効の指標となる性状と有効成分含量の変化についての試験を設定した。しかし、試験されている品目が少ないためやむを得ず参照項目とした水分含量は吸湿性の指標として、また類縁物質は薬効や副作用に影響を及ぼす可能性のある因子として重要であり、検討すべき項目であると考えられる。また、安定性試験の条件を調査した結果、試験条件においても医薬品毎に大きな差が認められ、表 1 の基準に示す全ての条件下で試験されていたものは 80 品目のみであった(表 2-b)。試験項目と条件が全て満たされていたものはわずか 17 品目であり、さらに試験期間が 1 ヶ月を超えるという条件を加えた場合、該当する医薬品は 10 品目のみとなった。これらの結果から、粉碎後の安定性試験の内容には統一性がなく、また検討が不十分なもの

が多いことが明らかとなった。

得られた情報から保存可能期間の検討を行うにあたり、まず優良保存条件下を想定し、粉碎品を適切に保存した場合の保存可能日数を判断した。これらをベースとし、過酷条件下や散光条件下での試験結果と比較を行うことで、保存時に注意すべき項目を明確化することを試みた。しかし、情報不足や試験条件の不統一により、目的とした結果が得られない品目が多く存在した。例えば、優良保存条件よりも厳しい条件下のみでしか試験されていない 60 品目のうち、安定性に問題が生じていた 19 品目では適切な管理下での保存可能期間を判定できなかった。また、温度や湿度、光の各因子について、一つの条件のみでしか試験が行われていない医薬品も多くあり、これらの医薬品では異なる条件下での試験結果と比較することができないため、安定性への影響因子を明確化できなかった。

保存可能期間を検討した結果、1 ヶ月以上の長期間に渡り安定性が維持されると判断された医薬品は、優良保存条件下で 210 品目あったのに対し、散光条件下では約 75% にあたる 157 品目、温度・湿度が過酷条件下では約 30% にあたる 62 品目へと品目数が減少した。今回、過酷条件として設定した温度・湿度下や散光下での保存は、適切な管理を心がけない限り十分に起こり得る保存条件である。これらの保存条件下で安定性が明らかに低下する医薬品は散光下で 36 品目、高温多湿下で 48 品目となったが、この他にも検討が不十分であるために安定性が評価できない医薬品が多く存在した。保存の際には高温多湿、散光下を避けた管理を常に心がけてもらうよう指導する必要がある、また安定性が十分に確保されない医薬品では分割調剤を考慮する必要があると考えられた。

近年、粉碎調剤の代替法として簡易懸濁法が考案され<sup>14)</sup>、有用性や利便性に関する報告がなされている。簡易懸濁法では粉碎後の安定性や粉碎調剤時に生じるロスを考慮する必要がないという点では粉碎調剤よりも優れている<sup>15)</sup>。しかし、簡易懸濁法に適さない医薬品の場合、1 回服用量が規格に合わない場合、経管投与ではない場合などを含め全てのケースで粉碎調剤が簡易懸濁法により代替されることはない。また、薬剤師として、粉碎調剤や他の代替案に関する情報を広く収集し、個々の患者への薬物療法のニーズに応じて最適な選択肢を提案することが重要であると考えられる。

粉碎調剤は承認の用法外の使用法であるが、以前より多くの医療現場で多くの患者に対して施行され、今後もこれまでと同様に必要とされる調剤行為であると考えられる。しかし、今回の粉碎後の安定性に限定した調査結果においても検討が不十分、あるいは検討結果に関する情報を現場の薬剤師が十分に得られない医薬品が多く存在することが明らかとなった。また、検討や情報の有無のみならず、評価基

準においても統一の見解がない現状において、一定の基準を設定して情報を見直すことが患者のよりよい薬物療法のために必要であると考えられる。錠剤やカプセル剤の無包装状態の安定性情報は一包化調剤を行う際には必要な情報であり、一包化調剤の実施件数の増加に伴い医療機関、製薬企業とその関係団体の共同作業において試験条件や評価基準が設定され安定性情報が作製されている<sup>12,16)</sup>。また、簡易懸濁法においては、簡易懸濁法の普及に伴い簡易懸濁法研究会が2007年に発足され<sup>17)</sup>、今後さらなる情報の集積と情報の共有が期待される。粉碎調剤による投与を必要とする患者により適切な医薬品を提供するためには、粉碎調剤においてもこれらと同様に、全国規模で情報の集積と共有、試験内容や粉碎可否の判断基準の統一に取り組む必要があると考えられた。

## 謝辞

社内規約等に基づき、粉碎調剤に関わる貴重な資料を提供下さいました製薬企業各社に感謝致します。

## 引用文献

- 1) 緒方映子、山田安彦、伊賀立二、製剤の粉碎、脱カプセルの問題点と対策、*薬局* 2000；**51**：1342-9.
- 2) 佐川賢一、溝口國弘、小池美恵子ら、錠剤粉碎・カプセル剤開封の可否[上]、*月刊薬事* 1993；**35**：587-601.
- 3) 番匠智子、加納雅子、前田正雄ら、錠剤粉碎後の薬剤の吸湿性について、*日本農村医学学会誌* 1992；**41**：906-7.
- 4) 小川聡、ニフェジピン錠粉碎後およびニフェジピン顆粒剤・細粒の光安定性、*病院薬学* 1990；**6**：189-97.
- 5) 名加真樹、小林範子、水元順子ら、テオフィリン徐放性製剤の剤形間における吸収比較試験、*医薬ジャーナル* 1987；**23**：1617-20.
- 6) 宮本昌二、幸田幸直、鈴木勝ら、調剤工程および包装材料への付着による薬剤損失、*病院薬学* 1994；**32**：315-20.
- 7) 佐々木誠、佐野雅敏、田中靖子ら、カルベジロール錠の粉碎・篩過および自動分包調剤による薬剤の損失、*医療薬学* 2006；**32**：420-23.
- 8) 村上美和子、田上直美、中村千鶴子ら、錠剤粉碎時の重量ロスの検討、*病院薬学* 1991；**17**：381-7.
- 9) 石坂敏彦、辻絵里子、向井淳治ら、錠剤の分割・粉碎による苦味の増強の評価、*医療薬学* 2006；**32**：259-65.
- 10) 田村隆、笹原浩康、五十嵐邦一ら、錠剤及びカプセル剤の調剤時における剤形変更に関する知見、*病院薬学* 1989；**15**：270-7.
- 11) 佐川賢一、矢後和夫、*錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック第4版*、じほう社、2000：1-417.
- 12) 錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報編集委員会 編、*錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報改定5版*、医薬ジャーナル社、2000：7-376.
- 13) 吉田実、平川雅章、堤千秋ら、粉碎不可とされている錠剤・カプセル剤の調剤方法に関する検討、*医療薬学* 2003；**29**：189-95.
- 14) 倉田なおみ、小松千絵、平藤彰ら、経管投与可能な固形製剤の検討と一覧表の作成、*医療薬学* 2001；**27**：461-72.
- 15) 矢野勝子、竹澤崇、望月俊秀ら、簡易懸濁法による薬剤経管投与時の主薬の安定性の検討、*医療薬学* 2006；**32**：1094-9.
- 16) 西岡豊、錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報の意義、*医薬ジャーナル* 2003；**39**：850-4.
- 17) 倉田なおみ、簡易懸濁法の普及と研究会の設立、*月刊薬事*、2007；**49**：331-6.

# 厚生労働省局長通知に基づく「医薬品販売名変更および医薬品コード変更情報」の現状に関する研究

高橋美由紀\*、本間雅士、平山武司、黒山政一

\*北里大学東病院薬剤部 〒228-8520 神奈川県相模原市麻溝台 2-1-1

## A Study on the Information on Changes to Pharmaceutical Product Names and Drug Codes Provided in Accordance with the Notification by the Ministry of Health, Labour and Welfare

Miyuki Takahashi\*, Masashi Homma, Takeshi Hirayama and Masakazu Kuroyama

\* Department of Pharmacy, Kitasato University East Hospital, 2-1-1 Asamizodai Sagamihara-shi, Kanagawa, 228-8520 Japan

(Received August 7, 2008  
Accepted February 2, 2009)

### Abstract

**Objective:** The objective of the study was to examine the information provided by pharmaceutical companies on changes in product names and drug codes provided in with the notification by the Ministry of Health, Labour and Welfare made for the prevention of medical accidents

**Methods:** The subjects of the study were 154 pharmaceutical products (40 companies) used at Kitasato University East Hospital, whose product names were changed between December 16, 2005 and December 8, 2006 as part of a measure to prevent medical accidents. The status of the hospital's acquisition of information regarding product name changes (obtained from pharmaceutical companies in the form of drug notifications) was examined. The content of the collected drug notifications was also evaluated for the inclusion of changes made to drug codes.

**Results:** In 81.8% of the pharmaceutical products studied, the drug notification of name change had been actively acquired from pharmaceutical companies. The average number of drug code types obtained from the drug notifications was 3.9. Among the drug codes required at our hospital, the inclusion rate was highest for the JAN code (98.0%), as opposed to the low inclusion rate for the receipt processing code and YJ code.

**Conclusions:** A wide range of information on pharmaceutical products is becoming necessary at medical institutions in response to the heightened awareness of safety in the provision of medical care and prevention of medical accidents, as medicine becomes more reliant on information technology. Consequently, it is important to ensure that reliable information is provided by pharmaceutical companies through drug notifications, and that such drug notifications provide sufficient and standardized information that meet the needs of medical institutions.

**Keywords:** pharmaceutical product name, drug code, drug information, drug notification

### 緒言

医薬品名に関連した医療事故防止対策に関して、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」(平成12年9月19日付医薬発第935号)および「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」(平成16年6月2日付薬食発第0602009号)等の厚生労働省局長通知が発出され、さまざまな取り組みが行われている<sup>1-3)</sup>。その一環として、医薬品販売名は原則として「ブランド名+剤形+含量または濃度」に則って付することとなったが、新医薬品のみならずすでに市販されている医薬品もこの原則に従い販売名の変更が行われている。また、医療情報のIT化に伴い、北里大学東病院(以下当院)にお

いても医薬品の購入・管理、処方、医薬品情報提供、診療報酬請求等の業務を電子カルテシステム・オーダリングシステムで行っている。これら業務は、薬品マスターに登録された薬価基準収載医薬品コードやJANコードをはじめとする各種医薬品コードにより管理・運用されるため、医薬品販売名変更に伴い薬品マスター上の医薬品コードのメンテナンスが必要不可欠となる。そのため医薬品販売名変更および医薬品コード変更情報は、非常に重要な情報であり確実な情報収集が求められている。

今回、医療事故防止対策のための医薬品販売名変更および医薬品コード変更情報に関する製薬企業からの情報提供の現状を把握するため、主な情報源である製薬企業発行の「お知らせ文書」からのこれら変更情報の入手状況を調査



した。また、収集した「お知らせ文書」の内容を各種医薬品コード変更情報の掲載状況をもとに評価した。さらに、「お知らせ文書」以外の情報源である製薬企業ホームページについても同様に調査した。

## 方法

### 1. 調査対象医薬品

2005年12月16日から2006年12月8日に医療事故防止対策に伴い医薬品販売名変更が行われた当院採用医薬品154品目(40社)を対象とした。

### 2. 調査対象医薬品コード

医薬品に付与される各種医薬品コードのうち、日本標準商品分類番号、承認番号、薬価基準収載医薬品コード、個別医薬品コード(YJコード)、レセプト電算処理システム用コード、医薬品統一商品コード、JANコード、標準医薬品マスター基準番号(HOT番号)の8種類を調査対象とした。なお8種類の医薬品コードのうち、薬価基準収載医薬品コード、個別医薬品コード、レセプト電算処理システム用コード、JANコード、標準医薬品マスター基準番号の5種類は、当院診療システムの薬品マスターへの登録必須医薬品コードであり、表1に示すような機能に関連している。

### 3. 調査項目

対象医薬品について製薬企業発行の医薬品販売名変更に関する「お知らせ文書」の入手手段、対象医薬品(新販売名)の薬価収載から「お知らせ文書」入手までに要した期間、「お知らせ文書」から入手できた医薬品コード変更情報種類の数、各種医薬品コード別変更情報掲載率を調査した。

また、製薬企業ホームページにおける医薬品コード一覧表の掲載率および各医薬品の掲載率を調査した。さらに、当院必須医薬品コード(5種類)の掲載数を「お知らせ文書」および製薬企業ホームページ医薬品コード一覧表で比較した。

## 結果

### 1. 医薬品販売名変更に関する「お知らせ文書」入手状況

調査対象医薬品全154品目の「お知らせ文書」入手手段は、医薬情報担当者(Medical Representatives:MR)の訪問による直接入手が81.2%、製薬企業からの郵送による入手が0.6%、製薬企業ホームページより電子ファイルで入手が13.6%、製薬企業へ直接請求が2.6%だった。調査対象医薬品の81.8%が製薬企業からの能動的情報提供により「お知らせ文書」を入手していた。さらに、製薬企業から能動的情報提供がされなかったが、われわれの自発的な情報収集により「お知らせ文書」を入手できた医薬品は16.2%だった。しかしながら、残る1.9%の医薬品は、「お知らせ文書」を入手する前に旧販売名医薬品の流通が終了し、結果的に入手ができなかった(図1)。

製薬企業からの能動的情報提供により「お知らせ文書」が入手できた126品目の医薬品のうち、新販売名医薬品の薬価収載から「お知らせ文書」入手までに要した期間は、15日以上4週間以内の入手が41品目と最も多く、8週間以内に79.4%の医薬品で「お知らせ文書」を入手できていた。「お知らせ文書」入手までの期間には、医薬品によってばらつきがみられた(図2)。

表1 北里大学東病院における各種医薬品コードの役割

| 医薬品コード名                  | 医薬品マスター  |                               |                       |
|--------------------------|--|-------------------------------|-----------------------|
|                          | 電子カルテシステム                                      | 調剤システム                        | 薬品管理システム              |
| 薬価基準収載医薬品コード             | 投与禁忌薬剤の制御                                      | 医薬品情報の表示<br>相互作用、配合変化<br>チェック |                       |
| 個別医薬品コード(YJコード)          | 添付文書情報表示<br>投与禁忌薬剤の制御 等                        | 医薬品情報の表示<br>相互作用、配合変化<br>チェック | 薬価改定メンテナンス            |
| レセプト電算処理システム用コード         | 院内薬品コード構成要素<br>医事システムとの連携<br>(医事コード)<br>診療報酬請求 | 機能性なし<br>(マスター上の表示のみ)         | 機能性なし<br>(マスター上の表示のみ) |
| JANコード                   |  |                               | オンライン発注<br>薬価改定メンテナンス |
| 標準医薬品マスター基準番号<br>(HOT番号) | 機能性なし<br>(マスター上の表示のみ)                          |                               |                       |

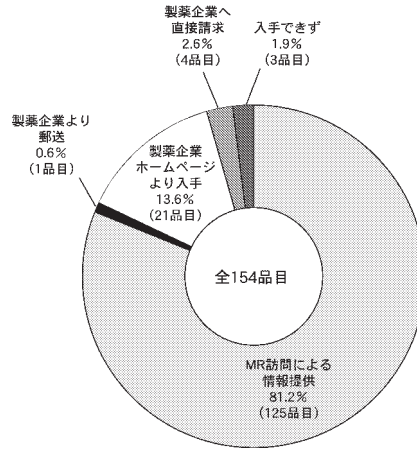


図1 「お知らせ文書」の入手手段別割合

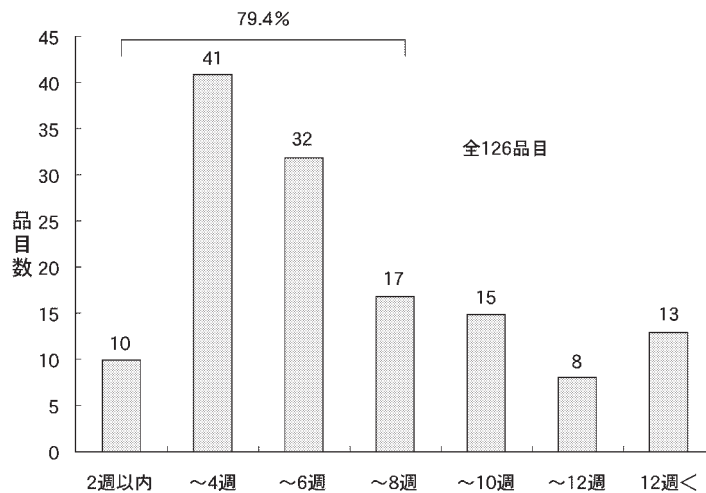


図2 新販売名医薬品の薬価収載から製薬企業の能動的情報提供により「お知らせ文書」を入手するのに要した期間

## 2. 「お知らせ文書」の各種医薬品コード変更情報の掲載状況

調査対象医薬品において、「お知らせ文書」から入手できた医薬品コード変更情報数が3種類であった医薬品が最も多く38.4%だった。また変更情報を入手できた医薬品コードは平均3.9種類だった。調査対象とした8種類すべての医薬品コード変更情報を「お知らせ文書」から入手できた医薬品はわずか1品目0.7%であり、全く医薬品コード変更情報が入手できなかった医薬品も1品目0.7%であった(図3)。

医薬品コード別変更情報の掲載率は、JANコードが98.0%と最も高く、次いで薬価基準収載医薬品コード93.4%、医薬品統一商品コード91.4%だった。一方、標準医薬品マスター基準番号37.7%、レセプト電算処理システム用コード26.5%、日本標準商品分類番号14.6%、個別医薬品コード8.6%だった(図4)。

## 3. 製薬企業ホームページの医薬品コード一覧表の掲載状況

「お知らせ文書」以外の医薬品コード情報の入手手段である製薬企業ホームページ上の医薬品コード一覧表掲載状況を調査した。調査対象医薬品154品目を販売する製薬企業40社全社がホームページを作成しており、うち70.0%の製薬企業でホームページに医薬品コード一覧表を掲載していた。7.5%の製薬企業では、ホームページに閲覧制限があったため掲載状況は不明であった(図5)。

ホームページに掲載されている医薬品コード一覧表での医薬品コード別情報掲載率は、「お知らせ文書」と同様にJANコードが70.3%、薬価基準医薬品コードが67.6%と他の医薬品コードと比較して掲載率が高かった。一方、レセプト電算処理システムコードの掲載率は32.4%、個別医薬品コード21.6%だった(図6)。

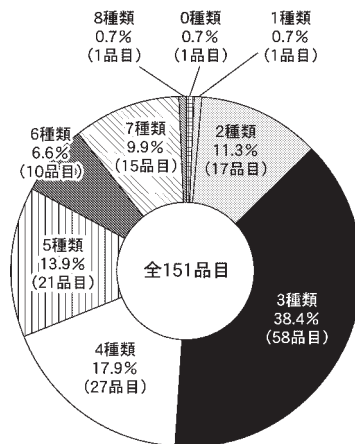


図3 入手した「お知らせ文書」における医薬品コード変更情報掲載数別割合

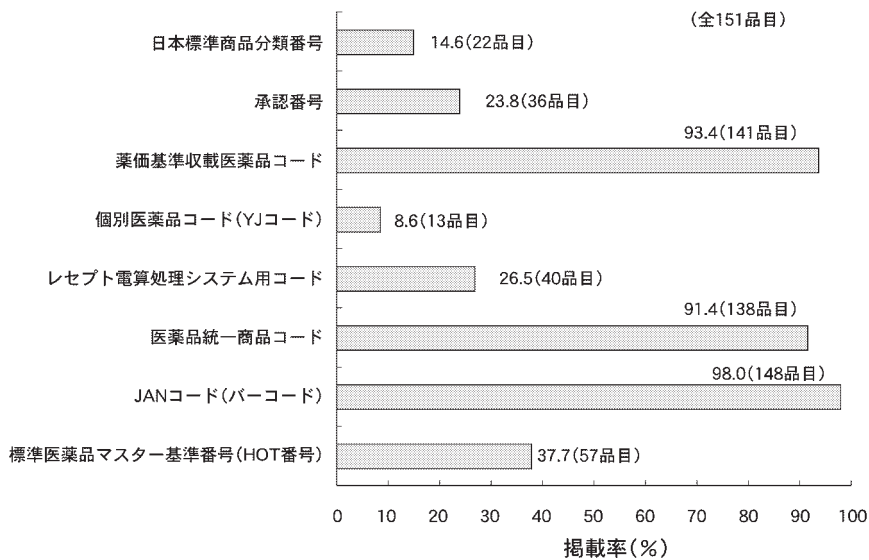


図4 入手した「お知らせ文書」の医薬品コード別変更情報掲載率

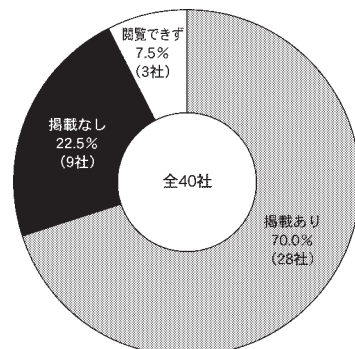


図5 製薬企業ホームページにおける医薬品コード一覧表掲載状況

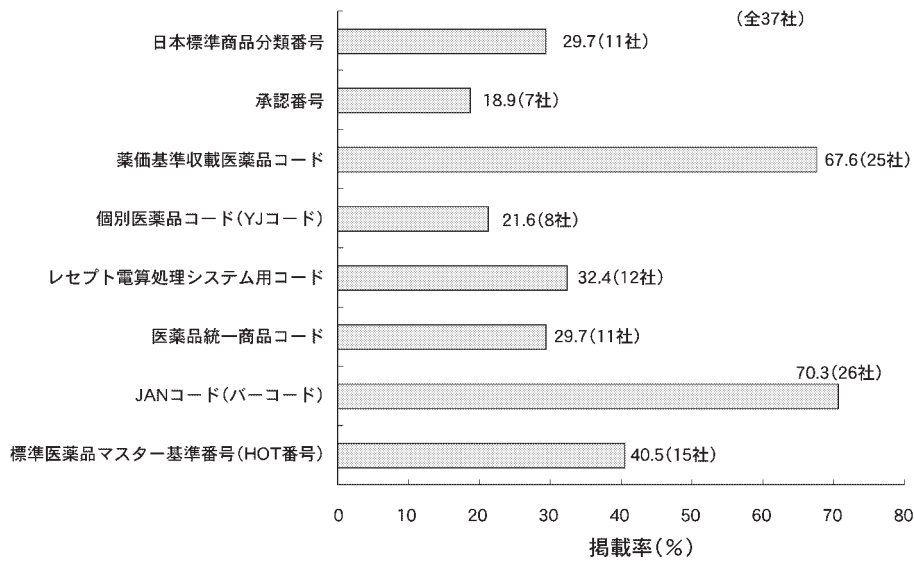


図6 製薬企業ホームページにおける医薬品コード別変更情報掲載率

4. 当院必須医薬品コード（5種類）における「お知らせ文書」および製薬企業ホームページ医薬品コード一覧表からの情報入手数（図7）

対象新販売名医薬品において、「お知らせ文書」および製薬企業ホームページ医薬品コード一覧表からの当院必須医薬品コードを対象とした入手可能数の割合を調査した。5種類の当院必須医薬品コードのうち、5種類すべての情報が「お知らせ文書」から入手できた医薬品は8.6%、製薬企業ホームページ医薬品コード一覧表からは入手できた医薬品は28.3%だった。

考察

今回、医療事故防止対策のための「厚生労働省局長通知に基づく医薬品販売名および医薬品コード変更情報」が、製薬企業からの重要な情報源である「お知らせ文書」や製薬企業ホームページ掲載情報からどの程度収集できるかを調査した。調査対象とした医薬品の79.4%が、新販売名医薬品の薬価収載から2ヶ月以内に製薬企業より「お知らせ文書」による販売名変更に関する何らかの能動的な情報提

供を受けていることがわかった。「お知らせ文書」入手までの期間は医薬品によってばらつきがあったが、これは新販売名医薬品への流通切替のタイミングにあわせて「お知らせ文書」が発行されるケースが多いからではないかと考えられた。

また、「お知らせ文書」から当院必須医薬品コード5種類の情報をすべて入手できた医薬品は8.6%であったことから、ほとんどの医薬品が「お知らせ文書」だけでは必要な情報を得られないことがわかった。さらに、収集した医薬品販売名変更に関する「お知らせ文書」の内容を各種医薬品コード情報の掲載状況をもとに評価した。「お知らせ文書」により提供される情報はJANコードや医薬品統一商品コード等の主に医薬品の流通に使用する医薬品コードで掲載率が高く、レセプト電算処理システム用コードや個別薬品コードなど主に保険請求や医薬品情報に使用する医薬品コードでは低い傾向にあった。以上のことから、「お知らせ文書」からの医薬品コード変更の情報提供内容は必ずしも十分でないことが伺えた。

当院では「お知らせ文書」から得られなかった医薬品コード情報は、主に製薬企業ホームページの医薬品コード一覧表を利用している。そこで、「お知らせ文書」と同様に各製薬企業ホームページにおける医薬品コード一覧表の掲載状況を調査した。調査対象とした製薬企業のうち70%の製薬企業がホームページに医薬品コード情報を掲載していたが、医薬品コード別にその掲載状況をみると、「お知らせ文書」と同様、主に流通に利用する医薬品コードの掲載率が高く、主に医薬品情報に利用する医薬品コードの掲載率が低い傾向にあった。標準医薬品マスター基準番号、レセプト電算処理システム用コード、日本標準商品分類番号、個別医薬品コードは、いずれの媒体においても掲載率は約

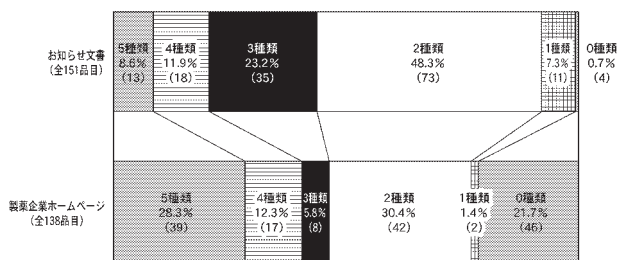


図7 当院必須医薬品コード（5種類）における「お知らせ文書」および製薬企業ホームページ医薬品コード一覧表からの情報入手数割合

30%であり、これら4種類の医薬品コード情報は「お知らせ文書」および製薬企業ホームページからの収集は難しいと考えられた。

医薬品販売名変更およびそれに伴う医薬品コード変更情報が十分入手できない医薬品では、実際に発注・納品業務に支障をきたした例があった。また、今日では電子カルテの導入、レセプトの電算化に伴い医療機関における医薬品情報関連コード情報の必要性は高まっているが、「お知らせ文書」や製薬企業ホームページを情報源とした場合には、医薬品情報および診療報酬に関する医薬品コード情報入手が困難な傾向にあった。このように、医薬品販売名変更情報について、特に医薬品コードに関する情報は医薬品管理業務、診療報酬請求、医薬品情報提供等の医薬品関連業務等に大きな影響を及ぼす可能性を含む情報であるものの、製薬企業からは医療機関が求める必要な情報が十分提供されていないことがわかった。

近年、医療事故防止および安全性確保、またこれらに伴うオンラインシステム導入等のIT化により、医療機関として幅広い医薬品情報が必要となってきた。医療機関としても、必要な情報を能動的に収集する努力が必要であると考え、今後は製薬企業による「お知らせ文書」による確実な情報提供および医療機関のニーズに則した情報内容の充実・統一化が望まれる。

## 引用文献

- 1) 厚生省, 医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて, 医薬発第 935 号, 平成 12 年 9 月 19 日付け
- 2) 厚生労働省, 医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について, 薬食発第 0602009 号, 平成 16 年 6 月 2 日付け
- 3) 白神誠. 販売名類似に起因する医薬品医療事故防止への取り組み. *医薬品情報学* 2005; 6: 235-8

# OTC 医薬品における添付文書情報の実態調査 —かぜ薬および解熱鎮痛薬について—

中村光浩<sup>\*1)</sup>、堀内 正<sup>2)</sup>、寺町ひとみ<sup>3)</sup>、窪田傑文<sup>2)</sup>、高島英滋<sup>2)</sup>、葛谷有美<sup>3)</sup>、土屋照雄<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 岐阜薬科大学 実践薬学大講座 医薬品情報学 〒502-8585 岐阜市三田洞東 5-6-1

<sup>2)</sup> 岐阜薬科大学 実践薬学大講座 薬局薬学 〒502-8585 岐阜市三田洞東 5-6-1

<sup>3)</sup> 岐阜薬科大学 実践薬学大講座 病院薬学 〒502-8585 岐阜市三田洞東 5-6-1

## Survey of the over-the-counter drug package inserts for cold medicine and analgesic antipyretic drug.

<sup>1</sup>Mitsuhiro Nakamura, <sup>2</sup>Tadashi Horiuchi, <sup>3</sup>Hitomi Teramachi, <sup>2</sup>Masafumi Kubota, <sup>2</sup>Eiji Takashima,  
<sup>3</sup>Yumi Kuzuya, <sup>3</sup>Teruo Tsuchiya

<sup>1)</sup> Laboratory of Drug informatics, Gifu Pharmaceutical University, 5-6-1, mitahora-higashi, Gifu, 502-8585, Japan

<sup>2)</sup> Laboratory of Community Pharmaceutics, Gifu Pharmaceutical University, 5-6-1, mitahora-higashi, Gifu, 502-8585, Japan

<sup>3)</sup> Laboratory of Clinical Pharmacy, Gifu Pharmaceutical University, 5-6-1, mitahora-higashi, Gifu, 502-8585, Japan

(Received August 1, 2008  
Accepted December 24, 2008)

### Summary

**Objective:** In this study, we surveyed the descriptions on the information content of over-the-counter (OTC) drug package inserts for cold medicine and analgesic antipyretic drug.

**Methods:** We investigated the description format of OTC package inserts, components of drugs, the presence or absence of described contraindication information and contents of description.

**Results:** OTC package inserts for cold medicine and analgesic antipyretic drug (593 and 216 respectively) were surveyed. The package inserts of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were carefully evaluated. On most package inserts of NSAIDs, contraindication information of acetylsalicylic acid was not written.

**Conclusion:** Since there are many OTC drugs containing NSAIDs showing no warning indication, it is necessary to describe appropriate and clear information on OTC package inserts.

**Keywords:** Over-the-counter drug, Package insert, Cold medicine, Analgesic antipyretic drug.

### 目的

OTC 医薬品は、患者すなわち医療消費者(以下、消費者)の自己選択により購入され使用されるものである<sup>1,2)</sup>。OTC 医薬品添付文書により、副作用をわかり易い形にして伝えられ、消費者自らの判断により使用を中止し、時には医療機関を受診するなど、使用者がとるべきアクションが誘導されなければならない<sup>3)</sup>。その適正使用と安全性の確保を図るために、薬剤師あるいは医薬品外部の被包(外箱)および添付文書により適切な情報提供がなされなければならない。OTC 医薬品添付文書は、平成 11 年 8 月 12 日医薬発第 983 号 厚生省医薬安全局長通知「OTC 薬使用上の注意

記載要領について」<sup>4)</sup>に準拠していると考えられる。しかし、その記載内容の統一化が不十分であると報告<sup>5,6)</sup>がある。

非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs: アセトアミノフェン、イブプロフェン、エテンザミドおよびアセチルサリチル酸等)は、かぜ薬および解熱鎮痛薬等の多くの OTC 医薬品に含まれている。しかし、アセチルサリチル酸には種々の副作用があり医療用医薬品添付文書にはアスピリン喘息の患者、出産予定 12 週間以内の妊婦には使用禁忌、15 歳未満の小児、出血傾向の患者には慎重投与との記載がなされている。このような情報は、添付文書を通して消費者に確実に伝達されていなければならないと考えられるが、その

記載内容は明らかでない。そこで、我々はOTC医薬品のかぜ薬と解熱鎮痛薬に着目して添付文書の記載内容の実態調査を行ったので報告する。

## 方法

### 1. OTC 医薬品添付文書調査

医薬品医療機器情報提供ホームページ（独立行政法人医薬品医療機器総合機構；<http://www.info.pmda.go.jp/>）上でかぜ薬（平成20年4月時登録分）あるいは解熱鎮痛薬（平成19年10月時登録分）に薬効群分類されていたOTC医薬品添付文書を対象とした。調査項目は医薬発第983号、および医薬発第983号運用時の留意事項を定めた平成11年8月12日医薬安第96号 厚生省医薬安全局安全対策課長通知「一般用医薬品の添付文書記載要領の留意事項について」<sup>7)</sup>に定められた記載要領からの逸脱、OTC医薬品の成分に関する記載、使用上の注意（“してはいけないこと”、“相談すること”）等の記載内容および医療用医薬品添付文書記載内容との比較とした。

## 結果

### 1. かぜ薬（内用）の調査

#### 1-1. かぜ薬（内用）の成分

医薬品医療機器情報提供ホームページに登録されていたかぜ薬（内用）のOTC医薬品は593品目（120社）であった。NSAIDsのアセトアミノフェン、イブプロフェン、エテンザミドおよびアセチルサリチル酸を含有する医薬品は、各々508、129、67および9品目であった（**図1**）。抗ヒ

スタミン薬のクロルフェニラミンを含有する医薬品は118品目であった。咳止めのメチルエフェドリン、ジヒドロコデインおよびデキストロメトルファンを含有する医薬品は、各々103、80、24品目であった。

#### 1-2. かぜ薬添付文書の記載形式

添付文書はその対象が一般消費者であることから、医療用医薬品添付文書で用いられる“禁忌”ではなく、その内容により可能な限り平易な用語である“してはいけないこと”、“相談すること”等の項目として説明される<sup>3,8)</sup>。このOTC医薬品の添付文書の書式に対応していない医薬品が2%（9/593品目）存在した（**表1**）。更に、医薬安第96号「一般用医薬品の添付文書記載要領の留意事項について」に記載された“項目名や重要な内容はゴシック体を用いるなど、他の項目に比較して見やすくなるよう工夫すること”について調査したところ、医薬発第983号の“してはいけないこと”、“相談すること”の記載に対応したOTC医薬品添付文書においては見やすい表示となっていた。また、未対応の9品目は旧表記の“注意”の項目を用いて記載していた。

成分毎の効能効果は、25%（147/593品目）で記載されていなかった。医療用医薬品添付文書において、血栓のある患者に慎重投与が必要とされるトラネキサム含有OTC医薬品（11品目）は、全て“相談すること”に血栓のある患者に対する注意事項を記載していた。そのうち7品目は、医師又は薬剤師に相談を要する人として、種々の診断名と同一項目内に“血栓症”を記載していた。それに対し、4

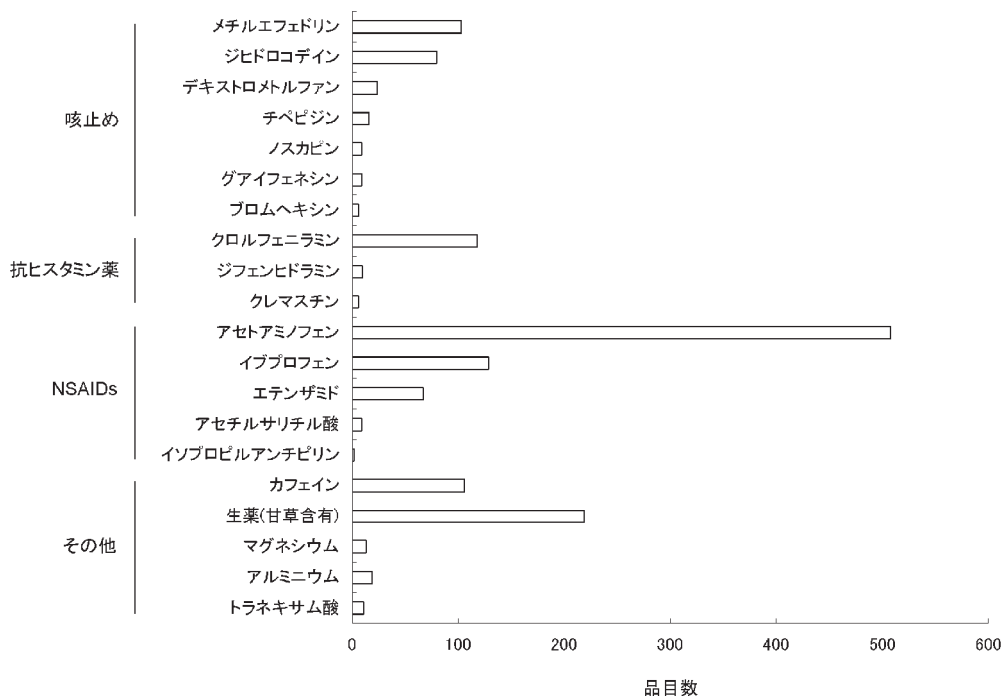


図1 かぜ薬（内用）の主成分

表1 OTC 医薬品添付文書の医薬発 983 号への対応

|                    | 医薬発 983 号に記載されている書式               | 対応状況 | 品目数 (%)  |
|--------------------|-----------------------------------|------|----------|
| かぜ薬<br>(n = 593)   | “禁忌”を“してはいけないこと”あるいは“相談すること”として記載 | 対応   | 584 (98) |
|                    |                                   | 未対応  | 9 (2)    |
|                    | 含有成分毎に薬効・副作用を説明                   | 対応   | 446 (75) |
|                    |                                   | 未対応  | 147 (25) |
| 解熱鎮痛薬<br>(n = 216) | “禁忌”を“してはいけないこと”あるいは“相談すること”として記載 | 対応   | 205 (95) |
|                    |                                   | 未対応  | 11 (5)   |
|                    | 含有成分毎に薬効・副作用を説明                   | 対応   | 107 (50) |
|                    |                                   | 未対応* | 109 (50) |

\*成分記載なしの1品目を含む

品目は、他の診断名を記載している項目とは別項目に分かりやすく記載していた。

1-3. かぜ薬添付文書の記載内容

添付文書の記載内容に関して調査したところ、NSAIDs のアセチルサリチル酸含有 OTC 医薬品 (9 品目) について、①医療用医薬品添付文書の禁忌に記載されている“アスピリン喘息 (非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発) 又はその既往歴のある患者”の項目は全く記載されていなかった (表 2)。ただし、全ての“相談すること”の項目内に、服用後ぜんそくの症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、医師または薬剤師に相談することと記載されていた。②医療用医薬品添付文書の禁忌に記載されている“出産予定 12 週以内の妊婦”の項目は OTC 医薬品添付文書の 56% (5 / 9 品目) に記載されていなかった。

③慎重投与に記載されている“15 歳未満の小児には服用できないこと”の指示が、OTC 医薬品の“してはいけないこと”ではなく“注意”に記載されていたものが 11% (1 / 9 品目) 存在した。④慎重投与に記載されている“出血傾向 (手足に点状出血、紫斑が出来やすい等) のある人”は全て記載がなかった。更に、一部の抗生物質等で併用注意とされるマグネシウムあるいはアルミニウム含有医薬品は各々 19 および 13 品目存在していたが、併用薬との相互作用に関して特段の注意を促す記載はなかった。

2. 解熱鎮痛薬の調査

2-1. 解熱鎮痛薬の成分

解熱鎮痛薬に薬効群分類される OTC 医薬品の添付文書は 216 品目 (製薬会社 77 社) であった。NSAIDs のアセトアミノフェン、イブプロフェン、エテンザミドおよびアセ

表 2 アセチルサリチル酸含有 OTC 医薬品添付文書と医療用医薬品添付文書の記載内容との不整合

| アセチルサリチル酸含有 OTC 医薬品     | 医療用医薬品添付文書の記載内容 |                      | OTC 医薬品添付文書の記載内容 | 品目数 (%) |
|-------------------------|-----------------|----------------------|------------------|---------|
| かぜ薬<br>(n=9)            | 禁忌              | アスピリン喘息の患者に使用しない     | 記載あり             | 0 (0)   |
|                         |                 |                      | 記載なし             | 9 (100) |
|                         |                 | 出産予定 12 週以内の妊婦に使用しない | 記載あり             | 4 (44)  |
|                         |                 |                      | 記載なし             | 5 (56)  |
|                         | 慎重投与            | 15 歳未満の小児に使用しない      | してはいけないこと        | 8 (89)  |
|                         |                 |                      | 注意               | 1 (11)  |
| 出血傾向 (手足に点状出血、紫斑が出来やすい) | 記載あり            | 0 (0)                |                  |         |
|                         | 記載なし            | 9 (100)              |                  |         |
| 解熱鎮痛薬<br>(n=43)         | 禁忌              | アスピリン喘息の患者に使用しない     | 記載あり             | 1 (2)   |
|                         |                 |                      | 記載なし             | 42 (98) |
|                         |                 | 出産予定 12 週以内の妊婦に使用しない | 記載あり             | 17 (40) |
|                         |                 |                      | 記載なし             | 26 (60) |
|                         | 慎重投与            | 15 歳未満の小児に使用しない      | してはいけないこと        | 42 (98) |
|                         |                 |                      | 相談すること           | 1 (2)   |
| 出血傾向 (手足に点状出血、紫斑が出来やすい) | 記載あり            | 1 (2)                |                  |         |
|                         | 記載なし            | 42 (98)              |                  |         |



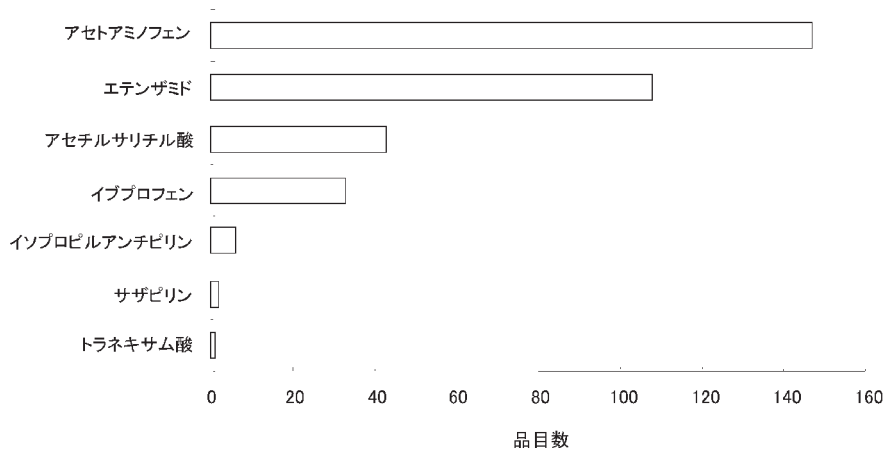


図2 解熱鎮痛薬の主成分

チルサリチル酸を含有する医薬品は各々147、33、108および43品目であった(図2)。なお成分記載のない医薬品が1品目存在した。

### 2-2. 解熱鎮痛薬添付文書の記載形式

医療用医薬品添付文書で用いられる“禁忌”を、OTC医薬品の添付文書の書式“してはいけないこと”、“相談すること”の形式で記載していないものが5% (11/216品目)存在した(表1)。医薬安第96号への対応状況は、医薬発第983号の“してはいけないこと”、“相談すること”の記載に対応しているOTC医薬品添付文書は見やすい表示となっていた。また、未対応の11品目は旧表記の“注意”の項目で記載していた。成分毎の効能効果は50% (109/216品目)で記載されていなかった(表1)。

### 2-3. 解熱鎮痛薬添付文書の記載内容

添付文書の記載内容を調査したところ、NSAIDsのアセチルサリチル酸含有OTC医薬品(43品目)について、①医療用医薬品添付文書の禁忌に記載されている“アスピリン喘息又はその既往歴のある患者”の項目は、OTC医薬品添付文書の98% (42/43品目)に記載されていなかった(表2)。ただし、全ての“相談すること”の項目内に、服用後ぜんそくの症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、医師または薬剤師に相談することと記載されていた。②医療用医薬品添付文書の禁忌に記載されている“出産予定12週以内の妊婦”の項目はOTC医薬品添付文書の60% (26/43品目)に記載されていなかった。③慎重投与に記載されている“15歳未満の小児には服用できないこと”の指示が、OTC医薬品の“してはいけないこと”ではなく“相談すること”に記載されていたものが1品目存在した(表2)。④慎重投与に記載されている“出血傾向のある人”は98% (42/43品目)に記載がなかった。アセチルサリチル酸含有医療用医薬品添付文書の相互作用の項目に記載されてい

る、痛風薬、抗血栓薬、糖尿病薬、抗てんかん薬、副腎皮質ホルモン剤、β-遮断薬、ループ利尿薬、アルコール等との併用注意<sup>6)</sup>は、全てのOTC医薬品添付文書に記載されていなかった。同様に、空腹時の服用回避、胃・十二指腸潰瘍患者、ライ症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群に対する注意喚起も記載されていなかった。

なお、全てのイブプロフェン含有OTC医薬品(33品目)において、“してはいけないこと”の項目に“15才未満の小児に投与しないこと”の記載が、“相談すること”の項目に“無菌性髄膜炎”の記載がなされていた。また、カンゾウ含有内服医薬品(20品目)について、偽アルドステロン症は3品目に記載されていたが、治療中の消費者に心臓病、高血圧症、腎臓病およびむくみの病気に対する注意喚起の記載はなかった。

## 考察

OTC医薬品の情報提供に関して、薬事法第77条の4に「薬局の開設者又は医薬品の販売業者は、医薬品を一般に購入し、又は使用する者に対し、医薬品の適正な使用のために必要な情報を提供するようにとめなければならない」とあり、医薬品を販売する者は適正で理解しやすい情報を積極的に消費者に提供する必要がある。更に、泉澤ら<sup>9)</sup>は、消費者が薬剤師から聞きたい薬の説明内容として、効能・効果に次いで使用上の注意、副作用および相互作用等をあげているが、消費者が薬剤師からの説明を受けず、OTC医薬品を購入するケースが多いと報告している。

OTC医薬品添付文書の記載項目および順序はきめられており、違いは用紙の大きさ、文字の色、体裁などの違いによるものとされている<sup>9)</sup>。しかし、一方で薬局でのOTC医薬品販売時の問題点として、外箱の記載、添付文書成分記載が各社で統一されていない<sup>9)</sup>との報告がある。今回の我々の調査結果からも、成分名記載のないもの、あるいは所定の書式に対応していないOTC医薬品が多く認められ

た。

添付文書に記載されている注意事項が、当該 OTC 医薬品に配合されているどの成分によるもので、具体的に何を注意すべきか明確な表現がなされていないことが、患者の理解を妨げるとの報告<sup>10)</sup>がある。成分毎の薬効・副作用の記載がなされていない OTC 薬は、かぜ薬で 25%、解熱鎮痛薬で 50% であり改善が必要であると考えられた。また、専門的知識の無い消費者には、単に副作用を記載しただけでは、その医薬品のリスクは伝わらない。今回トラネキサム酸含有かぜ薬の添付文書において、注意事項を分かりやすく表示したような見読性を高める工夫が各企業に望まれる。

OTC 医薬品添付文書の問題点として、医療用医薬品の禁忌情報との不一致がある<sup>9)</sup>。消費者が OTC 医薬品を購入する場合には、医療用医薬品添付文書に記載されている禁忌の情報は確実かつ容易に入手されなければならない。多くのかぜ薬、解熱鎮痛薬に含まれているアセチルサリチル酸は、医療用医薬品添付文書において“アスピリン喘息又はその既往歴のある患者”、“出産予定 12 週以内の妊婦”には使用禁忌と記載されている。本禁忌情報が記載されていない OTC 医薬品添付文書の事例は多く認められたが、当該内容の記載不備は早急に改善されるべきものと考えられた。

OTC 医薬品添付文書は、その対象が一般消費者であることから、可能な限り平易な用語を用い、常にわかり易いものを目指して作成されている<sup>9)</sup>。医療用医薬品の膨大な医薬品情報をそのまま OTC 医薬品の添付文書に反映しても、消費者の理解につながらず、時として安全性にかかわる重要な情報が、他の氾濫する情報に埋もれてしまい、結果的に注意喚起が薄まるとの意見もある<sup>4)</sup>。しかし、我々は、PL 法の見地からも、医療用医薬品添付文書の禁忌情報は、OTC 医薬品添付文書に必須の情報と考える。

また、禁忌ではないが、①マグネシウムあるいはアルミニウム含有薬剤と抗生物質のキレート形成の相互作用、②アセチルサリチル酸含有医療用医薬品添付文書に記載されている、種々の医薬品との併用注意、ライ症候群、ステイアブンス・ジョンソン症候群に対する注意喚起の記載、③イブプロフェン含有医療用医薬品添付文書に記載されているニューキノロン系抗生物質との相互作用、④カンゾウ含有内服医薬品の、心臓病、高血圧症、腎臓病、むくみの病気を治療中の消費者に対する使用上の注意の記載不備<sup>10)</sup>など、多くの薬剤師が日常的に疑義照会を行っていると考えられる事項についても、OTC 医薬品添付文書の記載に改善の余地があると考えられた。

副作用を未然に防ぐことは、OTC 医薬品添付文書に課せられた重要な課題である。現在、医薬品医療機器情報提供ホームページあるいは日本 OTC 医薬品協会ホームページ<sup>11)</sup>から、OTC 医薬品添付文書を消費者および医療従事者

が、容易に閲覧することが可能となっている。しかし、OTC 医薬品の医薬品情報源は医療用医薬品に比して整備されておらず、薬剤師も消費者と同程度の情報源しか持ちあわせていないのが現状である。また、平成 21 年度より、OTC 医薬品販売時の情報提供に携わる登録販売者もその情報源として添付文書を活用すると考えられる。従って、製薬企業は見読性に優れたレイアウトの OTC 医薬品添付文書を作成すると共に、PL 法への対応も考慮して重要な副作用情報、使用上の注意については明示的に盛り込む必要があると考えられる。

## 文献

- 1) 一般用医薬品安全対策研究会 編, 一般用医薬品添付文書記載要領ガイドブック, 薬事日報社, 2000.
- 2) 齋藤 洋, 福室憲治, 武政文彦, 一般用医薬品概説, じほう, 2000.
- 3) 檜山 浩一, OTC 薬と添付文書, 医薬品情報学 2004; 5:167-70.
- 4) 厚生省医薬安全局長, 一般用医薬品の使用上の注意記載要領について, 医薬発第 984 号, 平成 11 年 8 月 12 日付.
- 5) 木津純子, 森ちはる, 荒川基記ら. 一般用医薬品における禁忌情報の実態調査及び製薬会社の意識調査—塩化リゾチーム含有製剤について—. 医薬品情報学 2003; 5:49-52.
- 6) 後藤孝夫, 箕野道子, 大平昭一ら. 一般用医薬品の適正な情報提供に向けて—OTC 薬データベースの試作—. 医薬品情報学 2005; 7:18-23.
- 7) 厚生省医薬安全局安全対策課長, 一般用医薬品の添付文書記載要領の留意事項について, 医薬安第 96 号, 平成 11 年 8 月 12 日付.
- 8) 日本大衆薬工業協会 薬効委員会情報表示部会編集, 第 3 版 一般用医薬品使用上の注意事項—解説—. 2003.
- 9) 泉澤 恵, 松原睦実, 池田俊也ら. 一般用医薬品購入者の満足度を指標にした薬剤師の役割評価. 医薬品情報学 2002; 4:27-32.
- 10) 山田弘志, 大平昭一, 下平秀夫ら. 消費者への OTC 禁忌情報の提供—kinki goods—. 医薬品情報学, 2004; 5:175-78.
- 11) 室伏羲之. 『上手なセルフメディケーション』のための OTC データベース 医薬品情報学, 2004; 5:179-86.

## 施設紹介

# MR 認定制度の概要と今後の課題

財団法人医薬情報担当者教育センター

総務部次長 近澤 洋平

## 1. はじめに

MR の資質向上を目的とした MR 認定制度は、平成 9 年 12 月に第 1 回認定試験を実施してから 11 年経過し、約 9 万人の合格者を輩出するに至った。

医薬品の適正使用情報の提供・収集・伝達は、医薬品を供給する企業の社会的使命であり、その業務の主な担い手は MR である。これらの業務を遂行する MR には、“患者中心の医療”の実現に向けた高い倫理観、医学・薬学などの広範な専門的知識、医療関係者から信頼を得られるコミュニケーション力などが求められている。

新医薬品の上市や疾病構造の変化、法規や医療制度の改正など、医療に関する知見は日進月歩であり、医療関係者はこれらの迅速かつ的確な情報を求めていることから、MR はそれらに対応できるよう生涯にわたって学習し続けなければならない。

財団法人医薬情報担当者教育センター（略称：MR 教育センター）は、第三者機関として MR 認定試験を実施することで、MR のミニマムリクワイアメントの知識レベルを評価・認定するとともに、「MR 教育研修要綱」に基づく MR 教育研修制度を運用している。

本稿では、MR 認定制度について、その創設の背景、制度の概要を解説するとともに、今後の課題について述べることにする。

## 2. MR 活動改善のあゆみ

### 1) プロパーによる販売促進活動

昭和 36 年の国民皆保険制度導入を機に医療用医薬品の需要が急増したのを受け、国内製薬企業は海外から積極的に製品・技術を導入し、生産設備を拡充するなどして国民の保健衛生の向上に寄与してきた。その反面、製薬企業各社は激しいシェア争いを繰り広げ、やがて過剰な景品類の提供や添付行為によって処方を獲得することが常態化し、社会的に批判を浴びることとなった。

これらプロパーによる過剰な販売促進活動に対して、厚生省（当時）は自粛を要請し、通知などによる行政指導を行った。一方、製薬業界は昭和 49 年 12 月に「医療用医薬品流通要綱」、昭和 51 年 4 月には「医療用医薬品のプロモ-

ーションに関する倫理コード」を策定し、自主規制を実施した。

### 2) 教育研修制度の創設

その後もプロパーによる行き過ぎた販売促進活動は続き、本来の医薬品情報の伝達・収集・フィードバックが十分に果たされていないと、国会で指摘されることとなった。厚生省は安全性確保対策を行政指導で行ってきたものの、その後もスモン事件など副作用被害が多発したため、安全性の確保対策を法制化するべく昭和 54 年に薬事法を大幅に改正した。

この際に附帯決議がなされ、プロパーの資質向上や活動の適正化を図るために資格制度等の具体策を確立するよう要請された。

製薬業界はこれを受け、自主的ガイドラインの策定に向けて検討を始め、日本製薬工業協会（以下製薬協）は「医薬情報担当者教育研修要綱」を策定した。その基本理念は、業界の自主的な生涯教育制度とし、資格制度ではなく資質向上のための施策とした。

教育研修要綱は、厚生省、日本医師会、日本薬剤師会及び日本病院薬剤師会の了解を得たのち、企業内教育研修制度を業界全体のものにするため、翌昭和 55 年 4 月、日本製薬団体連合会に「教育研修関係団体連絡協議会」が設けられ、医薬情報担当者の教育研修制度がスタートした。

### 3) プロパーから MR へ

平成 3 年、製薬協は改訂「医薬情報担当者教育研修要綱」において、医薬情報担当者の定義を明確にするるとともに、「プロパー」と呼ばれていた医薬情報担当者の略称を「MR (Medical Representatives)」とすることに決定し、他の製薬団体に通知して統一略称とした。

同年、厚生省は市販後の新医薬品の有効性や安全性を確保するために、「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」(GPMSF)を定め、「医薬情報担当者」は法的にも位置づけが明確になった。

平成 4 年 6 月に「製薬企業における医薬情報担当者のあり方に関する研究・総括報告書—医薬情報担当者の適正な医薬品情報活動のために—(主任研究者：朝長文弥北里大

学医学部教授・病院薬剤部長)」が公表された。それによると、新薬の情報源としてMRの存在価値は認められるものの、MRは、医師や薬剤師にとって役立つ医薬品情報の提供・収集能力や疾病と治療、薬理学、薬剤学等の知識レベルに関しては必ずしも満足できる状態ではないことが指摘された。

研究班は、この結果を踏まえて、MRが医療に役立つ医薬品情報活動の大きな担い手として医療サイドから期待されており、そのために求められる資質を提言した。

同年、製薬協長期ビジョン研究会の報告書「21世紀をひらく製薬産業」が公表され、この中で、MRの継続的な教育研修の一層の充実と、社会的評価と地位向上策として、MR認定制度導入の必要性が示された。

さらに、平成3年には公正取引委員会が「独禁法ガイドライン」を、公正取引協議会が「医療用医薬品製造業公正販売活動指針」を策定し、MRの医薬品の納入価格への関与が禁止された。

### 3. MR認定制度の創設

#### 1) 厚生省「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」報告

平成4年10月に厚生省では、人口の高齢化、国民の意識の変化とこれに伴う医療ニーズの変化を踏まえた21世紀の医薬品のあり方などを検討するため、薬務局長の私的懇談会として「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」(座長：上村一医薬品副作用被害救済・研究振興基金理事長)が設置され、翌年5月に最終報告書がまとめられた。

この中で医薬品の適正使用が初めて定義されるとともに、医薬品情報の専門家としてMRの資質向上を図るためには、MRの教育研修とともに、MRが誇りと生きがいを持って業務に専念できるよう、諸外国の例も参考にしつつ、行政や関係者間でMRの資格化について早急に検討するよう提言された。

#### 2) 厚生省「医療におけるMRのあり方に関する検討会」報告

先の「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」の報告に基づき、医療を担う一員としてふさわしいMRのあり方や教育のあり方、特に資格化の必要性を早急に検討するため、平成5年9月に「医療におけるMRのあり方に関する検討会」(座長：小林功典厚生年金事業団副理事長)が薬務局長の私的懇談会として設置された。

この中で、MRの資質向上とMR活動の改善を図るためには、社内の教育研修の一層の充実に加えて個々の企業ではなく、公正な民間機関による客観的な資質の評価に基づく資格制度が必要であると提言された。

#### 3) 「MR問題協議会」報告

先の厚生省「医療におけるMRのあり方に関する検討会」報告書の提言に対応するため、製薬企業関係6団体(日薬連、製薬協、東薬工、大薬協、医薬協、直販協)の代表者で構成する「MR問題協議会」(会長：森岡茂夫日薬連会長)が平成6年7月に設置され、資格制度について検討した結果、現在の試験科目6科目が決定された。

また、MRとして持つべき共通のレベル(ミニマムリクワイアメント)の具体的内容を示すものとして統一教材の策定が必要とされた。

#### 4) その他行政の動き

平成7年7月に公表された厚生省薬務局長の私的懇談会である「医薬品適正使用推進方策検討委員会(座長：高久史麿国立国際医療センター総長)」の中間報告では、医薬品の市販後調査における集中的安全性確保対策の一つとしてMRの教育訓練の重要性が指摘された。

また、平成8年11月、厚生省薬務局長及び健康政策局長の私的懇談会の「医薬品安全性確保対策検討会(座長：森垣元東京大学総長)」の報告書が公表された。報告書は、「MRは、医薬品情報の収集、提供について重要な役割を果たしている。そうした人々の教育・訓練は、製薬企業が実施するものであるが、社内における教育研修の一層の充実に加え、公正な民間機関による教育研修および客観的な評価に基づく資格認定制度が必要である。このようにして初めてMRの資質の向上と活動の発展、医療関係者による評価、信頼が得られるであろう」と結論づけている。

### 4. 財団法人医薬情報担当者教育センターの設立と事業内容

#### 1) 財団法人医薬情報担当者教育センターの設立

MR問題協議会は、業界の総意として認定試験を実施する機関の設立準備と統一教材の発行・頒布を目的とした「日本MR教育センター」(会長：森岡茂夫日薬連会長)を平成8年3月設立した。

平成9年12月の第1回試験実施までには公正な試験機関として公益法人の認可をとる必要があったため、日本MR教育センターは会員制度を廃止し、理事に業界外から有識者を迎え、評議員会を設置するなど公益法人に沿った組織に変更された。

理事には医学・薬学・法学の学識経験者、マスコミ関係者や医薬品情報専門機関の専門家、業界代表者の計9名が選任され(理事長：高久史麿自治医科大学学長)、評議員には学識経験者のほか医療関係団体、業界団体の代表者の計11名が選任された(評議員会議長：猿田亨男慶応大学医学部長)。

平成9年12月、日本MR教育センターを解散し、厚生大

臣認可の財団法人として医薬情報担当者教育センターが設立された。

## 2) センターの目的

「本財団は、医薬情報担当者（以下『MR』という。）の資質を認定する試験（以下『試験』という。）の実施、MRの資質向上を図るための教育研修への支援及びMRにかかわる調査研究等を行うことにより、医薬品の適正な使用のために必要な情報提供等の質的向上を図り、もって国民の保健衛生の向上に寄与することを目的とする。」（寄附行為第3条）

## 3) センターの事業内容

### ①認定試験事業

- ・認定試験の実施
- ・認定証の発行
- ・認定証の登録、更新
- ・継続研修の履修年数が不足する場合の補完教育通信講座の実施

### ②教育研修事業

- ・教育研修システム（カリキュラム、システム）などの開発、指導、認定
- ・教育研修管理者認定・更新講習会の開催
- ・教育研修テキストの刊行、頒布
- ・教育研修指導者のための講習会、セミナーなどの開催

### ③企画・調査研究事業

- ・MRに関する中・長期ビジョンの策定
- ・MR資質向上に関する企画立案
- ・MRの実態調査及び教育研修に関する実態調査
- ・MR認定制度の研究検討の実施

## 5. MRの生涯教育制度の概要

### 1) 導入教育

導入教育とは、MRとして任ずる予定の者を対象に行うもので、MRとして必要な基礎的知識などの資質（倫理観、知識、技能）を養成し、修得させる教育研修である。

導入教育には基礎教育と実務教育とがあり、それぞれ修得すべき科目と必須時間が定められている。

### 2) 継続教育

MRが修得した基礎的知識などの資質を維持・向上させる教育研修であり、医学・薬学などの進歩に伴ってMRとして必要な内容を修得させる生涯教育の一環をなす。

修得すべき科目と必須時間および年間延べ9カ月以上の教育期間が定められている。

### 3) MR認定試験

- ①受験資格：導入教育の基礎教育を修了認定された者
- ②試験科目：イ.疾病と治療、ロ.薬理学、ハ.薬剤学、ニ.医薬概論、ホ.PMS、ヘ.添付文書の6科目（医師、歯科医師および薬剤師についてはイ、ロ、ハの3科目を免除）
- ③試験時期：毎年12月
- ④合格発表：毎年1月
- ⑤試験会場：東京・大阪
- ⑥不合格者の合格科目の有効期限：初回結果通知から5年間
- ⑦認定証：合格者には申請によりMR認定証を交付する。

### 4) 認定証の交付および更新

合格者のうち、導入教育の実務教育修了後6か月の実務経験を修了した者には、申請によりMR認定証を交付する。

MR認定証の有効期間は5年間であるので、その期間満了前に更新する必要がある。更新条件は、継続教育の基礎教育を、有効期限の前年の3月31日より遡って5年間の修了認定を受けていることである。

なお、MR職に就いていないなどの理由で更新条件を満たさない場合であっても、不足年度数をセンターが実施する補完教育通信講座を受講し、修了認定されれば更新資格が得られる。

## 6. 今後の課題

### 1) 継続教育の充実

継続教育はMRの生涯教育の根幹をなすもので、医薬品情報の担い手として、医療関係者からの期待に応えられるレベルに到達することを目的に実施されている。しかしながら、企業によって取り扱う製品の領域や特性が異なるため、各社の取り組みはばらつきが大きい。そこで、企業の責務とセンターの支援策を定めた。

企業の責務として、センターが平成17年3月に策定した「MRの果たすべき役割」と、自社の企業理念や経営方針を踏まえた自社の「MR像」の実現に向けたカリキュラムを策定することと、公正な評価をするよう定めた。

一方、センターは、「継続教育ガイドライン」の策定や、セミナーを開催することによって、継続教育が充実するよう支援する。

### 2) 導入教育のカリキュラムの見直し

今年度からMR認定試験の受験資格を拡大し、製薬企業に所属しなくても、導入教育のうち基礎教育を受講すれば認定試験の受験が可能になった。また、教育者中心の教育から学習者中心の教育への移行、単に記憶する学習から理解して身につける学習へ変更するなど、現行の導入教育の

カリキュラムを全面的に見直し、時代に対応したカリキュラムを策定する必要が出てきた。現在、委員会を設置し、導入教育コアカリキュラムの策定を行っている。

### 3) MR 認定制度の周知と MR の社会的地位向上

従来からセンターは、医療関係者等に対する MR 認定制度の周知について、種々の機会を捉えて実施してきたが、その内容まで周知できているとはいえ、また、残念ながら MR 自身にも十分な理解があるとはいえなかった。

そこで、企業に対しては、MR 活動時には MR 認定証を携行し、MR バッチを着用するよう協力を要請した。一方、センターは、行政や医療関係団体などに対して積極的に制度の普及活動を行うとともに、センター設立 10 周年事業として実施した、懸賞論文受賞者の「MR になって良かったこと」の冊子を一般の方にも広く配布するなど、正しい MR 活動の理解を求めることとした。

### 4) 領域別・上級 MR 認定制度

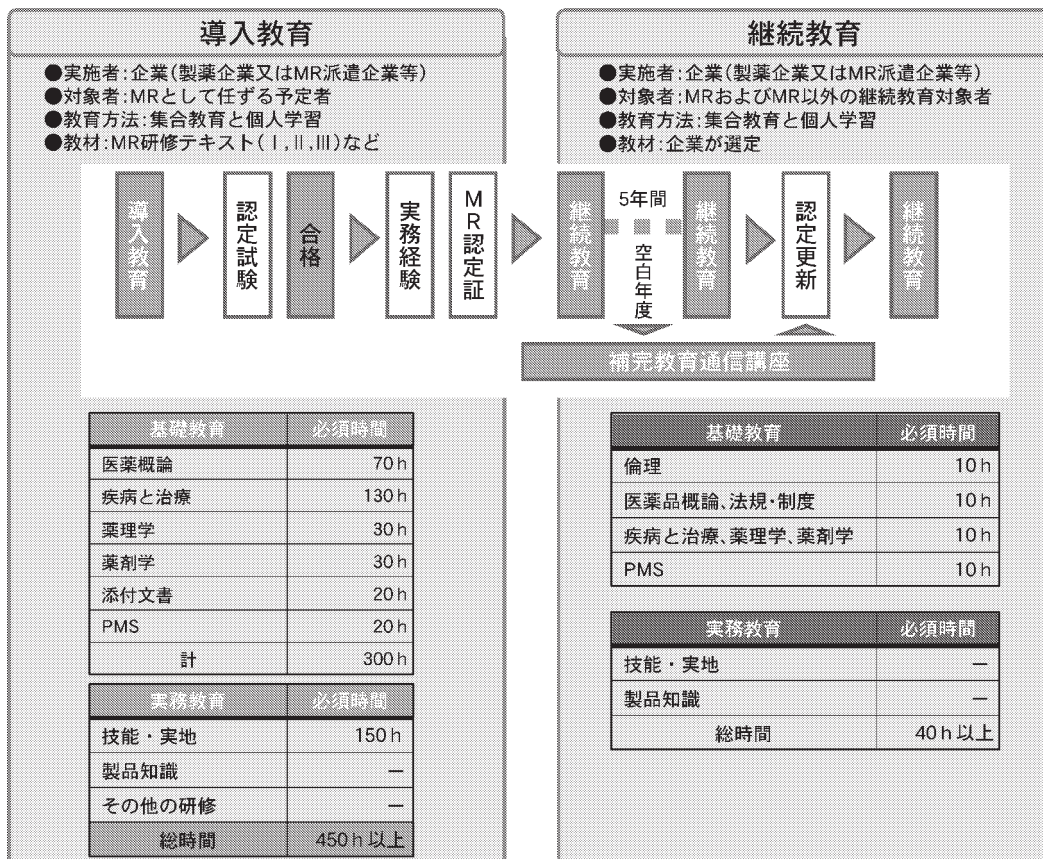
現行の MR 認定制度は、ミニマムリクワイアメントの認定を行っているが、他の資格制度に見られるような一段高いレベルの認定制度を検討する必要がある。

ただし、企業各社で対応するべき問題との指摘もあり、今後継続して検討することにした。

## 7. おわりに

以上、センターの設立された背景、事業内容、今後の課題について述べた。

センターは、今後も MR 認定試験や教育研修支援事業、MR に関する調査研究や出版事業を推進することにより、MR が資質向上し医薬品の適正使用が図られて、国民の保健衛生の向上に寄与できるよう努める決意である。



## 第26回 JASDI-NET 委員会レポート

昭和大学病院 臨床試験支援センター  
内倉 健

2008年10月25日(土)にアルフレッサ株式会社CSセンター3階会議室にて開催された第26回JASDI-NET委員会の報告をする。プログラムは下記の通りで、参加者は22名であった。

15:00~ 開場  
15:25~16:30 浅田先生 御講演  
16:30~16:45 休憩  
16:45~18:00 ディスカッション

「医薬用医薬品の添付文書について(治験から市販後)」  
鳥居薬品株式会社 安全情報管理部  
浅田 和広先生(JASDI)

### 1. 医薬用医薬品添付文書とその重要性

添付文書は、薬事法第52条の規定に基づき医薬品の適正使用を図り安全性を確保するため、製造販売業者が作成するものである。平成8年1月23日の最高裁判決では、「医薬品の添付文書(能書)の記載事項は、当該医薬品の危険性(副作用等)につき最も高度な情報を有している製造販売業者が、投与を受ける患者の安全性を確保するために、これを使用する医師等に対して必要な情報を提供する目的で記載するものであるから、医師が医薬品を使用するに当たって右文章に記載された使用上の注意事項に従わず、それによって医療事故が発生した場合には、これに従わなかったことにつき特段の合理的理由がない限り、当該医師の過失が推定される」と添付文書による情報提供の重要性が明確に述べられている。

添付文書による情報提供の重要性

【平成8年1月23日 最高裁判決 抜粋】  
医薬品の添付文書(能書)の記載事項は、当該医薬品の危険性(副作用等)につき最も高度な情報を有している製造販売業者が、投与を受ける患者の安全性を確保するために、これを使用する医師等に対して必要な情報を提供する目的で記載するものであるから、医師が医薬品を使用するに当たって右文章に記載された使用上の注意事項に従わず、それによって医療事故が発生した場合には、これに従わなかったことにつき特段の合理的理由がない限り、当該医師の過失が推定される

2008年10月25日 JASDI-NET 6

### 2. 添付文書の薬事法上の規制

添付文書は、薬事法の第52条(添付文書の記載事項)、第53条(記載上の留意事項)、第54条(記載禁止事項)、また生物由来製品は第68条4(添付文書等の記載事項)で規制されている。

添付文書の薬事法上の規制

薬事法 第52条(添付文書等の記載事項)  
第53条(記載上の留意事項)  
第54条(記載禁止事項)  
生物由来製品は  
第68条4(添付文書等の記載事項)  
【関連規定】  
第50条(直接の容器等の記載事項)  
第51条(外部の容器・被包等の記載事項)

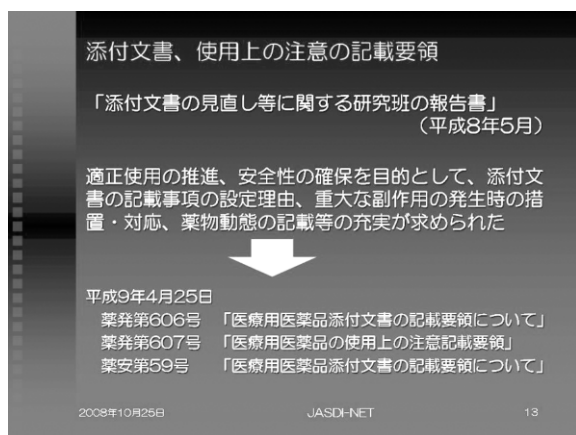
➡ 添付文書と容器等の表示内容の整合性確保

2008年10月25日 JASDI-NET 8

### 3. 添付文書、使用上の注意の記載要領

現在の添付文書の歴史としては、平成8年5月に適正使用の推進、安全性の確保を目的とし、添付文書の記載事項の設定理由、重大な副作用の発生時の措置・対応、薬物動態の記載等の充実が求められた「添付文書の見直し等に関する研究班の報告書」が公表され、その後、平成9年4月25日薬発第606号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領」、薬安第59号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」が通知された。関連通知としては、平成11年にワクチン類の添付文書の記載要領等、平成15年に生物由来製剤の記載すべき事項等、また平成17年に処方せん医薬品の指定に関する通知等がある。

添付文書作成・印刷における製薬企業側の苦勞として、現在の添付文書のレイアウトでは「警告」がある場合、右上縁に赤色帯を印刷することとなっている。しかし国内での印刷であれば問題ないが、今はグローバルな時代であり海外で添付文書を印刷し医薬品の包装まで行うケースがある。その際、印刷や用紙の違いから日本と同様の印刷を行うことが難しく、右上縁の赤色帯がずれてしまうこともある。また、添付文書の改訂が頻繁にあると海外での封入が



間に合わなくなることもある。国内での製造の場合でも添付文書、パッケージの表示等の変更が多くあるため、スケジュール化に苦慮する。

#### 4. 添付文書作成時の留意点・読み方

添付文書作成時の一般的な留意事項として、1.「警告」から「主要文献及び文献請求先」まで項目名を明示し、原則として8ポイント程度の活字を用いる等見易くする。活字の級数を下げる場合は6ポイント以上とする。2.医療関係者の利便性を考慮して様式・仕様を原則としてA4判4頁以内で左綴じ1.7cmを確保する。また、「警告」を有する医薬品の場合は白色紙の右上縁に赤色帯を印刷することとなっている。3.主要な事項の記載に当たっては、ゴシック体を用いるなど他の項目に比較して見易くする、がある。

しかしながら、現在では6頁の添付文書が増加しており、中には8頁という添付文書もある。このため添付文書が厚くなり、それに伴い医薬品の包装も大きくならざるえない弊害も言われている。

また個別の項目について業界として、臨床成績の記載は1)承認を受けた効能・効果、用法・用量の範囲内で記載すること。2)例外的なデータを取りあげて、一般的な事実であるような印象を与える表現はしない。3)比較デー

タを記載する場合、客観的事実のみを記載し、一般的なデータのみを利用し当該試験結果に誤解を与えるような記載や、対照薬を誹謗する表現及び図表等で対照薬との差を誇大・強調する表現はしない。4)有効率は、“有効”以上を集計し、“やや有効”は含めない。症例数(母数)を併記する。5)外国人データを用いる場合は、外国人データである旨を明記する。承認外の用量である場合はその旨を記載する等の自主基準を設けている。

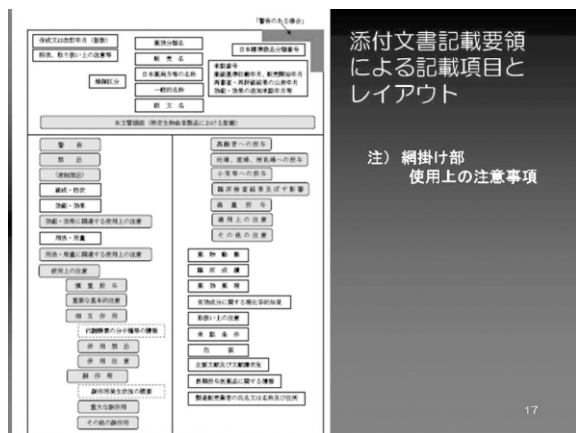
#### 5. 添付文書関連情報

添付文書の最近の話題は、記載要領の見直しである。厚生労働省は、医療の現状、ニーズ等に即した記載要領の見直しを検討することを目的に「医療用医薬品の添付文書の在り方及び記載要領に関する研究」を平成20～22年度(予定)で行っている。この結果によっては添付文書の記載要領が変更される可能性がある。しなしながら、実際の記載要領が変更となるのは、平成22年度に研究報告があったとしてもさらに先になるものと思われる。

なお「臨床及び非臨床のデータに基づく医薬品の催奇形性のリスク分類に関する研究 平成19(2007)年度」の添付文書の記載に関するアンケートによると、医療関係者、製薬業界とも現行の記載要領はある程度支持されており、具体的な記載内容を簡潔にする等読み易くするための標準化が必要とも考える。

#### ディスカッション(抜粋)

Q:副作用の用語が統一されていないのはどうしてですか?  
 A:現在では、原則として医薬品規制国際調和会議において作成された、症状、徴候、疾患などに対応する医学用語集であるMedDRAが副作用報告において使用されています。しかしながら、添付文書では分かりやすい表現や、報告医師が付けた副作用名を使用したり、また過去に報告、記載された副作用名との整合性等の問題は解決しておりません。統一されていないと思われるのは、このような事が原因ではないかと思います。



Q:添付文書は比較的頻繁に改訂されており、またPMDAのHPからダウンロードもできます。しなしながら、IFはなかなか改訂されず、またそれぞれの製薬企業のホームページからしかダウンロードすることができないかと思いますが、この点について製薬企業として何か取り組みとかは無いのでしょうか?

A:IFについては、現在、日本病院薬剤師会と記載要領の改訂が協議され、今年9月にIF2008が発表されています。この新記載要領策定に当たり、電子化(PDF)についても検討され、今後IFは電子媒体を基本とする代わり改訂を極力頻繁に行うこと、またPMDAのHPに掲載する方向



で協議が進んでいます。来年4月から本格的に運用できるよう関係部門と調整中です。新薬発売時等では印刷もしますが、普段は電子媒体をなるべくご活用頂きたいと考えております。

Q：現在、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」ほどの添付文書の「禁忌」にも判を押したように記載されているかと思えます。またこれ以外にも類似薬に発現した副作用など同じ文言が画一的に記載されているものがあります。現場ではこれらは本当に記載する必要があるのかと考えてしまいますが。これらは企業を守る意味合いが強いのではないのでしょうか？

A：ご質問の通り、現在は適正使用のための情報提供として、少しでも可能性があるものについては添付文書の「禁忌」や「副作用」に記載しているかと思えます。また、副作用などは、発現リスクを伝えるためにも記載すべきものかと思えます、しかしながら、医学的にあまりにも一般的な項目は添付文書に記載すべき項目であるか、など今後検討を行っていく必要はあるかと思えます。



今回のディスカッション風景

#### JASDI-NET 委員会

日本医薬品情報学会の若手会員が中心となって組織された勉強会で、2000年6月に第1回開催以来、定期的に（原則として4ヶ月に1回）開催している。「リスクマネジメントと医薬品情報」、「本音で語る製造販売後調査」など、毎回異なるテーマを定め、それに関係する講師を招聘し、あるいは会員自らが演者となって基調講演を行い、その後出席者によるディスカッションを行っている。本会は、このディスカッションに重点を置いており、毎回活発な議論、意見交換がなされている。問合せは議長（岡田）までメールにて ([izo2001@hat-pa.gr.jp](mailto:izo2001@hat-pa.gr.jp))

## 『医薬品情報学』投稿規定

*Japanese Journal of Drug Informatics (Jpn. J. Drug Inform.)*

日本医薬品情報学会の会誌『医薬品情報学』に投稿する論文の投稿規定は次の通りです。

投稿論文は、医薬品情報に関連するもので、独創的、新規で医薬品情報の発展につながるものとする。具体的なスコープを次に示す。医薬品情報、調査研究、症例報告、EBM、ゲノム SNP 情報、市販後情報、疾患関連遺伝子情報、リスクマネジメント情報、セルフメディケーション、かかりつけ薬局、PMS、薬局が望む医薬品情報、医療人のコミュニケーション、Bioethics、DI 活用事例、情報マネジメント、事故処理、プレアボイド事例報告、薬学生の意識調査、医薬品情報教育とその教育効果、などであること。

## 1. 投稿者の資格

投稿原稿の筆者（筆頭者に限らない）には、日本医薬品情報学会の会員を含むこと。ただし、寄稿及び国外からの投稿についてはこの限りではない。

## 2. 著作権

本誌に掲載された論文の著作権は、日本医薬品情報学会に属する。

## 3. 採否審査

原稿は、複数の専門家による審査の上、掲載の採否を速やかに決定する。掲載にあたっては原稿の一部修正を求められることがある。修正を求められた原稿はできるだけ速やかに再投稿すること。掲載は、投稿受付順を原則とするが、審査もしくは編集の都合により変更することがある。

## 4. 論文の主題

広く医薬品情報学に関する論文を対象とする。具体的なスコープは冒頭に記載した通りである。投稿論文は、他雑誌に掲載されたもの、あるいは他誌に投稿中でないものとする。

## 5. 論文の種類

## 5-1) 原著

医薬品情報学についての新しい考え方や学術的な新規性を主題とする独創的な研究であるもの。

## 5-2) 短報（ノート）

原著に相当するほどの文章量はないが、医薬品情報学の発展に寄与する新しい技術や工夫を含むもの。

## 5-3) 総説

1つのテーマについて広範囲に文献考察を行い、そのテーマに関する現状および将来展望を明らかにしたもの。

## 5-4) 資料

医薬品情報学の普及発展に役立つものや、調査データなど会員にとって参考となるもの。

## 5-5) 寄稿

編集委員会が標題を付して執筆を依頼した原稿。

## 6. 論文原稿の投稿

## 6-1) 投稿時に必要な書類

1. 論文原稿（本文、図表）

2. 原稿カード

3. 査読者候補カード（候補者を挙げない場合は不要）

\*原稿カード、査読者候補カードは、JJDI ホームページ (<http://jasdi.jp/>) からダウンロード可能である。本誌の末尾にも添付されている。

\*著者は、査読者候補カードを用いて、査読者の候補を提示することができるが、査読者の選定は、編集委員会が行う。

## 6-2) 投稿方法

原則として、論文の投稿は、e-mail による電子投稿を推奨する。

## 6-2-1) E-mail による電子投稿

<送付書類>

原稿カード、査読者候補カード：

JJDI ホームページ (<http://jasdi.jp/>) からダウンロードした原稿カード、査読者候補カードのファイルに、必要事項を入力後、PDF ファイルに変換して保存する。ファイル名は、「JJDI-card-筆頭者名」等、筆頭者名を含むように名付けること（PDF 化ができない場合は、エクセルファイルのままでも可）

原稿：

本文および図表を必ず 1つの PDF ファイルとして保存する。ファイル名は、「JJDI-MS-筆頭者名」等、筆頭者名を含むように名付けること。査読にあたり、高解像度の図、写真の提出が必要な場合は、添付すること。ファイルサイズが大きく、メールでの送信ができない場合に

は、郵送にて投稿する。

原稿の送付：

送付書類一式を e-mail (editorial-office@jasdi.jp) に添付して、投稿する。E-mail の件名は、「医薬品情報学投稿論文 (筆頭者名)」とすること。

#### 6-2-2) 郵送による投稿

<送付書類の準備>

原稿カード、査読者候補カード：

必要事項を記載した原稿カードと査読者候補カード各 1 部。

原稿：

印刷論文 1 部とそのコピー 3 部 (写真については正 4 部)。

原稿の送付：

送付書類一式を「医薬品情報学原稿」と朱書した封筒に入れ、下記原稿送付先に郵送する。

#### 6-2-3) 論文掲載が決定した場合

論文原稿が受理され、掲載が決定した場合は、最終原稿の電子ファイルを速やかに原稿送付先に郵送する。郵送する内容は以下の通り。

\* 最終の印刷論文 2 部

\* 以下のファイルを保存した電子記録媒体 (CD-ROM など)

- ・論文の文書ファイル (Microsoft Word を推奨する / 拡張子: .doc, .txt, .rtf)。
- ・論文の図ファイル (図は、必ず TIFF ファイル又は JPEG ファイルなどの画像ファイルとして保存する。図ごとに別ファイルに保存する (ファイル名は、Fig1.tif, Fig2.jpg などとする)。Microsoft Excel や Microsoft Powerpoint のままの投稿は認めない (図の細部にずれが生じるおそれがあるため)。)

\* 電子記録媒体には、筆頭者名、ファイル名を明記する。

<原稿送付先>

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1  
 東京大学大学院薬学系研究科  
 医薬品情報学講座内  
 「医薬品情報学」編集事務局宛  
 TEL 03-5841-2271  
 FAX 03-5841-1097

#### 7. 投稿論文の掲載料

投稿論文の掲載料は規定頁内については 1 頁 5,000 円、規定頁数を超過した場合は 1 頁 10,000 円とする。

掲載論文別刷 100 部を無料とする。カラー印刷は実費と

する。

追加の別刷を希望の場合は、50 部ごと注文受付とし、費用については以下に定める。著者校正の原稿提出時に、所定の用紙を用いて必要部数をオーダーする。

8 頁まで 1 部 80 円 (201 部以上; 一部 60 円)

8 頁を超える場合 1 部 90 円 (201 部以上; 一部 70 円)

### 執筆要領

#### 1. 投稿論文の原稿量

原則として、図表、写真および文献を含めて下記の量以内にて執筆すること。

仕上がり 1 頁が 2,400 文字 (英文では 1,000 words) である。

仕上がり頁数が超過した場合、編集委員会が必要と認められた場合に限り、掲載が可能である。

論文の種類 仕上がり印刷頁

1-1) 原著、総説 8 頁以内

1-2) 資料 8 頁以内

1-3) 短報 (ノート) 4 頁以内

原稿量の目安: 1-1)、1-2) については、2. 原稿作成要領に従い、本文 (表題、要旨外): 400 字詰 30 枚、図表 8 点程度。1-3) については、本文 (表題、要旨外): 400 字詰 10 枚、図表 5 点程度となる。図、表、写真それぞれ 1 点を 800 文字と換算する。

#### 2. 原稿作成要領

2-1) 用語: 原稿は和文または英文のどちらでも受け付ける。

2-2) 用紙サイズと文字数: ワードプロセッサ等を使用し、和文の場合、A 4 判の用紙に横書き 10 ポイント以上で印字する。英文は A 4 判ダブルスペースとする。表紙から通しページをつける。

2-3) 原稿の形式

2-3-1) 和文原稿: 原稿の 1 枚目に①標題、②著者名、別刷り請求連絡者の右肩に asterisk (\*), ③所属機関と所在地、④別刷り請求先、⑤英文の標題、⑥英文著者名、⑦英文所属機関、⑧担当者名、電話番号、ファクシミリ番号、E-mail アドレス、を記入する。

2-3-2) 英文原稿: 和文原稿に準ずるが、必ず native check を受け、その証明を添付のこと。

2-3-3) 要旨 (Abstract): すべての種類における原稿の第 2 枚目は、英文抄録とし、その和訳 (これは掲載しない) をつける。(英文抄録は native check を受けること)。ただし原著・短報・総説においては、英文の「構造化要旨」(structured abstract) の形式をとる。原著・短報に関しては、

Objective, Design, Methods, Results, Conclusion の順で、総説については、Objective, Data Sources, Study Selection, Data Extraction, Results, Conclusion の順を原則とする。いずれも 250 words 程度とする。なお、key words は 5 個以内とし、“MeSH” (Medical Subject Headings) を参考として記す。なお、これ以外の論文についての形式は特定しない。

2-3-4) 本文の構成：本文は原則として、緒言、方法、結果、考察、結論、(必要なら)謝辞、文献の順で記載する。

2-3-5) 利益のコンフリクト (Conflict of Interest)：研究の実施や原稿の作成などに企業その他の直接的・間接的な経済的支援を受けた場合は、本文の前に編集者宛として別紙にその旨を記す。また、謝辞などに記すことが望ましい。

2-3-6) 名称：人名はなるべく原語を用い、薬品名は原則として英米綴りの一般名を用いる。商品名が必要な場合は、一般名初出箇所に ( ) で表す。

2-3-7) 略号など：初出箇所正式名を添える。[例] 医薬品使用評価 (Drug Use Evaluation : DUE) を実施した。

度量衡などの単位は原則として英文略称を用いる。[例] mm, cm, mL, g, kg, sec, min, h, など

2-3-8) 図、表、写真：表題や説明は和文でも可とする。鮮明なものを用意し、1 枚ずつ別紙に貼りつける。それぞれの原稿には筆頭著者名、図表番号を付ける。図、とくに写真の場合は天地を明確にする。その表題は、別紙にまとめて書く。複数の場合は、1, 2, … を添え、必ず表題を付け、必要なら説明を加える。表記は図 1, 表 1, 写真 1 (Fig.1, Table 1, Phot.1) などとする。図表関係は、本文原稿とは別に、一括して綴じる。図、写真の文字サイズは、1 段(ヨコ 7.5 cm) にはめ込んだ際(縮小された場合)、9 pt 以上の大きさとなるように、作成してください。

2-3-9) 図、表、写真の挿入箇所を明記する。

2-4) 引用文献

2-4-1) 本文中に 1)、連続する場合、7-9) のように引用番号を記し、本文最後の文献の項目に番号順に整理して記載する。

2-4-2) 文献の項目の書式は、以下の例を参考として記載する。

[雑誌] 著者名. 題名. 雑誌名 (イタリック体) 発行年; 巻: 通巻頁.

例 1) 山田太郎. 医薬品情報の展開. *医薬品*

*情報学* 1998 ; 1 : 3-12.

例 2) Williams F, Miller E, Jefferson T, et al. Drug Informatics in Net-work Society. *Nature* 1997 ; 8 : 659-70.

[書籍・単行本] 著者名. 題名. (編者名). 書名 (イタリック体). 発行地 (外国の場合のみ) : 発行所, 発行年: 頁.

例 1) 山田太郎. 編. *薬剤学・医学・薬学的側面*. 学会出版, 1998.

例 2) Kim D. Computerized drug information system. In : Pit B, editor. *Internet searching* : New York : Kohgen Co., 1997 : 12-51.

2-4-3) 著者について

①姓 (family name) と名 (given name) の間にコンマを入れない。

②名 (given name) に省略記号 (.) をつける。

③著者が 3 人以下なら全員を記載する。それ以上の場合は、最初の 3 名のみを列記し、それに「ら」、「et al.」を付記する。

2-4-4) 雑誌について

①略式雑誌名のあとに省略記号 (.) をつけない。

②雑誌名はイタリック文字を用いる。イタリック文字を使えない場合は、雑誌名にアンダーラインを引く。

③巻数はゴシック文字を用いる。

④英文原稿に和文献を引用するときには、最後に (in Japanese) を添える。

論文タイトルは、英文にする。ただし投稿者が英訳したタイトルには [ ] をつける。

2-5) 頁数について

最終頁数は、最初頁数と重複しない数字のみ記す。

[例] Martin H, Hansten J. Otitis media in adults. *BMJ* 1999 ; 1 : 98-9.

2-6) 単行本について

書名はイタリック文字を用いる。イタリック文字を使えない場合は、書名にアンダーラインを引く。

### 3. 著者校正

原則として、初校時 1 回のみとする。

## 「医薬品情報学」原稿カード

|                        |                               |  |       |                                  |               |            |           |            |
|------------------------|-------------------------------|--|-------|----------------------------------|---------------|------------|-----------|------------|
| 受付番号                   |                               |  |       |                                  |               |            |           |            |
| 受付日                    |                               | 注意: 太線内の欄はすべて著者が記入または○をつけてください   |       |                                  |               |            |           |            |
| 投稿希望欄                  | 1.原著 2.短報(ノート) 3.総説 4.資料 5.寄稿 |  |       |                                  |               |            |           |            |
| (ふりがな)筆頭著者名            |                               |  |       |                                  | 会員NO.         |            |           |            |
| 連絡者名 (筆頭著者と同じ場合は記入不要)  |                               |  |       |                                  | 会員NO.         |            |           |            |
| 連絡先                    | 郵便番号                          |  |       |                                  |               |            |           |            |
|                        | 所在地                           |  |       |                                  |               |            |           |            |
|                        | 機関名・部署                        |  |       |                                  |               |            |           |            |
|                        | TEL                           |  |       |                                  |               |            |           |            |
|                        | FAX                           |  |       |                                  |               |            |           |            |
| e-mail                 |                               |  |       |                                  |               |            |           |            |
| 原稿・論文題名                |                               |  |       |                                  |               |            |           |            |
| 投稿論文のみ記入               | 審査希望領域 (3つまで選択可)              | 1.DI医薬情報 2.調査研究 3.症例報告 4.DI活用実例 5.EBM 6.市販後情報<br>7.疾患関連 8.ゲノムSNP情報 9.遺伝子情報 10.セルフメディケーション<br>11.かかりつけ薬局 12.PMS 13.医療人のコミュニケーション<br>14.薬局が望む医薬品情報 15.Bioethics 16.情報マネジメント<br>17.リスクマネジメント情報 18.事故処理、プリアボイド実例報告<br>19.薬学生の意識調査 20.薬学生と教員の卒業研究の教育効果に対する意識調査<br>21.その他( ) |       |                                  |               |            |           |            |
|                        | レフリー候補者の提示                    | 1.有 2.無<br>*有の場合は投稿カード裏面にご記入ください。  |       |                                  |               |            |           |            |
| 原稿枚数                   | 表紙                            | 枚  | 審査状況  | 氏名                               | 審査渡し年月日       | 審査員より返却年月日 | 投稿者へ返送年月日 | 投稿者より返却年月日 |
|                        | 要旨                            | 枚  |       | 編                                |               |            |           |            |
|                        | 本文                            | 枚  |       | 審A                               |               |            |           |            |
|                        | Scheme                        | 枚  |       | 審B                               |               |            |           |            |
|                        | Figure                        | 枚  |       | (審)                              |               |            |           |            |
|                        | Table                         | 枚  |       |                                  |               |            |           |            |
|                        | 写真                            | 枚  |       |                                  |               |            |           |            |
| 合計                     | 枚                             | 受理   | 受理の分類 | 1.原著 2.短報(ノート)<br>3.総説 4.資料 5.寄稿 | 英文チェック<br>完了日 |            |           |            |
| カラー写真費用の実費負担について負担します。 | 了承の方はサインしてください                |  | 受理日   | 掲載決定                             | 編集委員長サイン      |            |           |            |
|                        |                               |  |       | Vol.<br>No.                      |               |            |           |            |

|                      |            |                                |               |
|----------------------|------------|--------------------------------|---------------|
| レフリー候補者<br>(5名まで記入可) | ふりがな<br>氏名 | 〒・所在地                          | 所属機関名<br>・ 部署 |
|                      | 連絡先        | 機関名・部署<br>TEL<br>FAX<br>e-mail |               |
|                      | ふりがな<br>氏名 | 〒・所在地                          | 所属機関名<br>・ 部署 |
|                      | 連絡先        | 機関名・部署<br>TEL<br>FAX<br>e-mail |               |
|                      | ふりがな<br>氏名 | 〒・所在地                          | 所属機関名<br>・ 部署 |
|                      | 連絡先        | 機関名・部署<br>TEL<br>FAX<br>e-mail |               |
|                      | ふりがな<br>氏名 | 〒・所在地                          | 所属機関名<br>・ 部署 |
|                      | 連絡先        | 機関名・部署<br>TEL<br>FAX<br>e-mail |               |

## 日本医薬品情報学会会則

### 第一章 総則

#### 第一条 名称

1. 本会は、日本医薬品情報学会と称する。
2. 本会の英文名は、Japanese Society of Drug Informatics—略称 JASDI と称する。

#### 第二条 事務局

本会の事務を処理するために事務局を置く。

### 第二章 目的及び事業

#### 第三条 目的

本会は、医薬品情報学に関する教育・研究、技術の向上及びその応用並びに会員相互の交流を図り、同時に国際的な医薬品情報学に関する情報交換、交流を行うことにより、薬学及び医学、医療の進歩向上に貢献することを目的とする。

#### 第四条 事業

本会の目的を達成するため次の事業を行う。

1. 例会・講演会の開催。
2. 内外の関連学協会との交流並びに連携。
3. 学会機関誌「医薬品情報学」及び学術図書の刊行。
4. 医薬品情報学に関する教育・研究の推進。
5. その他、本会の目的達成に必要な事項。

### 第三章 会員

#### 第五条 会員の種別

本会の会員は次のとおりとする。

1. 正会員  
本会の目的に賛同し、関連する領域において専門の学識、技術または経験を有する個人。
2. 学生会員  
本会の目的に賛同する学生。または、正会員の推薦を受けた学生。
3. 賛助会員  
本会の目的に賛同し、関連する領域において活動する法人。

#### 第六条 会員の入会

1. 本会の会員になろうとする者は、所定の入会申込書を提出し幹事会の承認を得る。
2. 前項の申込みがあったときは、幹事会において会員資格の認定を行い、速やかにその結果を通知する。

#### 第七条 会費

1. 本会の会員の会費は次のとおりとする。  
正会員年額 8,000円（機関誌購読料を含む）  
学生会員年額 5,000円（機関誌購読料を含む）  
賛助会員年額 1口以上（1口50,000円）
2. 既に納入された会費は、返還しない。

#### 第八条 会員の特典

本会の催す各種の学術的会合での発表の資格。  
本会機関誌への投稿の資格。  
本会機関誌の取得。  
その他

#### 第九条 会員の資格喪失

退会  
禁治産及び準禁治産の宣告  
死亡、失跡宣告  
除名

#### 第十条 退会の手続き

本会の会員で退会しようとする者は、所定の退会届を提出し、幹事会の承認を得る。

#### 第十一条 除名

本会の会員が次の項目に該当するときは、幹事会の議決を経てこれを除名することができる。  
会費を2年以上滞納したとき。  
本会の名誉を傷つけ、又は本会の目的の達成並びに運営を妨げる行為のあったとき。

### 第四章 役員

第十二条 本会に次の役員を置き、任期は2年とする。なお、重任は妨げない。

顧問 若干名  
会長 1名  
副会長 2名  
幹事 30名以内  
地区幹事 8名（北海道、東北、関東甲信越、中部、近畿、北陸、中・四国、九州・沖縄）  
学術大会長 1名  
監事 2名

#### 第十三条 役員の仕事

顧問  
幹事会の要請に応じ、本会の全般について指導助言を行う。

会長  
本会を代表し、会務を総括する。

副会長  
会長を補佐し、会長に事故がある時または欠けた時にその職務を代行する。

幹事  
幹事会を組織し、会長を助けて細則に定める会務を分掌し、本会の事業計画、予算計画を立案し、運営する。なお、会務担当幹事は委員長として分掌する会務に関する委員会を組織する。

地区幹事  
会・講演会の地域開催や、本会機関誌への地域ニュースの提供を行う。

学術大会長  
毎年1回開催する学術大会を運営する。

監事  
業務並びに会計について監査する。

#### 第十四条 役員を選出

役員を選出は、総会の議を経て会長が委嘱する。

顧問 幹事会が推薦する。  
幹事 役員選出に関する細則により会員の中から選出する。

会長 幹事会の互選により選出する。

副会長 幹事の中から会長が指名する。

監事 幹事会が推薦する。

### 第五章 会議

#### 第十五条 会議の開催

1. 本会の運営のため次の会議を開催する。会議は会長が招集し議長となる。

総会（年1回）。

会務担当幹事会

会長並びに会務担当幹事により構成し会長が招集する。

幹事会

会長並びに幹事により構成し必要に応じて開催する。

委員会

会務担当幹事（委員長）に指名された会員によ

り構成し必要に応じて開催する。

2. 各会議は、当該構成員の過半数が出席しなければ議事を開き議決をすることはできない。但し、議事について書面をもってあらかじめ意思を表示した者は出席者とみなす。
3. 議事は出席者の過半数をもって決し、可否同数の時は、議長の決するところによる。
4. 会議の議事録並びに議決は、本会機関誌に掲載し、会員に通知する。
5. 会長は、会員総数の5分の1以上から、総会に付議すべき事項を文書をもって示して、総会の招集を請求された場合には、遅滞なく臨時総会を招集しなければならない。

#### 第六章 資産及び会計

##### 第十六条 資産

本会の資産は次のとおりとする。

- 会費
- 事業に伴う収入
- 資産から生ずる果実
- 寄付金品
- その他の収入

##### 第十七条

1. 本会の資産を分けて、基本財産および運用財産の二種とする。
2. 運用財産は基本財産以外の資産とする。
3. 寄付金品であって、寄付者の指定のあるものは、その指定に従う。

##### 第十八条

本会の資産は会長が管理し、基本財産のうち現金は、幹事会の議決によって堅実な方法により会長が保管する。

##### 第十九条

基本財産は消費し、又は担保に供してはならない。但し、本会の事業遂行上やむを得ない理由があるときは幹事会の議決を経て、かつ、総会の承認を受けて、その一部に限り、処分し、又は担保に供することができる。

##### 第二十条

本会の事業遂行に要する費用は、会費、事業に伴う収入及び資産から生ずる果実等の運用財産をもって支弁するものとし、毎年度の事業計画・報告及びこれに伴う予算・収支決算は幹事会の議決を経て、総会の承認を受けなければならない。

##### 第二十一条

収支決算で定めるものを除くほか、新たに義務の負担をし、又は権利の放棄をしようとするときには、幹事会の議決を経なければならない。

##### 第二十二条

本会が資金の借入れをしようとするときは、その会計年度の収入をもって償還する短期借入金を除き、幹事会の議決を経て、かつ総会の承認をへなければならない。

##### 第二十三条

本会の収支決算は、毎会計年度終了後速やかに会長が作成し、監事の意見をつけ幹事会及び総会の承認を受け、会員に報告しなければならない。

##### 第二十四条

本会の会計年度は、4月1日に始まり、翌年3月31日に終わる。

#### 第七章 会則の変更ならびに解散

##### 第二十五条

本会則を変更しようとするときは、幹事会に提案し、その議決を経て、総会の承認を受けなければならない。

##### 第二十六条

本会の解散は幹事会において3分の2以上の議決を経て、かつ総会において会員総数の過半数の投票による3分の2以上の賛成を得なければならない。

##### 第二十七条

本会の解散に伴う残余財産は、幹事会において3分の2以上の賛成を得て、本会の目的に類似の公並びに法人に寄付するものとする。

##### 補 則

本会則は、平成14年6月30日より施行する。

##### 役員選出に関する細則

第一条 本会の役員は、会則のほか、本細則の定めによって選出する。

第二条 幹事定数の半数は、個人会員の選挙によって選出する。

第三条 本会に3年以上の在籍実績を有する個人会員から幹事の再任限度到達者および監事候補者を除いて被選挙人名簿を作成し、個人会員による無記名投票を行う。

第四条 幹事定数の半数は、幹事会の推薦によって選出する。

##### 会務に関する細則

第一条 幹事が分掌する会務を以下の通りとする。

財務、総務、広報、編集、研修・フォーラム並びに研究企画。



## 日本医薬品情報学会

(平成20年7月6日現在)

---

|      |  |
|------|--|
| 名誉会長 | 堀岡正義   |
| 顧問   | 上田慶二、内山 充  |
| 会長   | 山崎幹夫   |
| 副会長  | 乾 賢一、高柳輝夫  |
| 事務局長 | 望月眞弓   |
| 幹事   | 赤瀬朋秀、浅田和弘、旭満里子、安部好弘、石井甲一、乾賢一、上原恵子、大森 栄、折井孝男、岸本紀子、木津純子、黒川達夫、黒山政一、小久保光昭、小清水敏昌、後藤伸之、澤田康文、下平秀夫、白神 誠、高柳輝夫、林 昌洋、平井みどり、武立啓子、政田幹夫、望月眞弓、山崎幹夫、山田安彦、若林進 |
| 監事   | 山本信夫、小山弘子  |
| 地区幹事 | 北海道：黒澤菜穂子、東北：村井ユリ子、関東甲信越：橋口正行、中部：大津史子、北陸：中村敏明、近畿：丁 元鎮、中・四国：岡野善郎、九州・沖縄：下堂蘭権洋  |

---

### — 入会案内 —

#### ◆会員資格

医薬品情報の創出、収集、伝達、提供、評価、活用に関心を持つ次の方

1. 医療関係者
2. 薬学部その他関連学部の教員および学生
3. 製薬関連企業の方
4. 医療品流通関連企業の方
5. 医療関係行政担当者
6. 情報関連企業の方
7. その他医薬品情報学に関心のある方

#### ◆会費

正会員 年額 8,000円

学生会員 年額 5,000円

※雑誌購読料を含む

賛助会員 年額 1口以上（1口50,000円）

#### ◆入会申込方法

入会申込書はJASDIホームページ（URL:<http://www.jasdi.jp/>）からダウンロードできます。申込書（Word）をダウンロードして必要事項をご記入の上、[office1@jasdi.jp](mailto:office1@jasdi.jp) に添付してご送信下さい。会費は、下記銀行口座にお振り込み下さい。

会費振込先：三菱東京UFJ銀行 恵比寿支店 普通 1574051

日本医薬品情報学会 事務局長 望月 眞弓

（ニホンイヤクヒンジョウホウガッカイ ジムキョクチョウ モチヅキマユミ）

#### ◆会員登録内容の変更方法

会員登録の内容を変更する場合は、変更箇所のみを記載し、通信欄に「登録変更」と記入の上、e-mail ([office1@jasdi.jp](mailto:office1@jasdi.jp)) に添付してご送信下さい。

## ● 活動報告（幹事会および各種企画委員会）

### 第24回編集委員会

日時：平成20年10月24日（金）18：30～20：20  
場所：東京大学大学院薬学系研究科 会議室  
出席者：太田、大谷、奥山、澤田（委員長）、白神（副委員長）、田村、樽野、仲佐、渡邊、堀

#### 報告事項

1. 新メンバー（編集副委員長）（白神 誠 先生）のご紹介
2. 編集進捗状況

#### 審議事項

1. 第23回日本医薬品情報学会編集委員会議事録の確認
2. 今後の「総説（寄稿）、連載、施設紹介、HP紹介」
3. その他

### 第25回編集委員会

日時：平成21年1月23日（金）18：30～20：20  
場所：東京大学大学院薬学系研究科 会議室  
出席者：大谷、金澤、榊原、澤田（委員長）、白神（副委員長）、田村、樽野、仲佐、若林、堀

#### 報告事項

1. J-STAGE 進行状況
2. 編集進捗状況

#### 審議事項

1. 第24回日本医薬品情報学会編集委員会議事録の確認
2. 今後の「総説（寄稿）、連載、施設紹介、HP紹介」
3. その他

### 第55回 JASDI-NET 委員会世話人会

日時：平成20年12月19日（金）19：30～22：30  
場所：新宿  
出席者：岡田、大河内、榊原、内倉  
欠席者：土屋  
審議事項

1. 第12回 日本医薬品情報学会学術総会における提案書の検討

### 第56回 JASDI-NET 委員会世話人会

日時：平成21年1月14日（水）19：30～21：30

場所：新宿

出席者：大河内、榊原、内倉

欠席者：岡田、土屋

#### 審議事項

1. 第12回 日本医薬品情報学会学術総会における提案書の検討

### 第57回 JASDI-NET 委員会世話人会

日時：平成21年1月24日（土）14：30～15：00

場所：新宿

出席者：岡田、大河内、榊原、内倉

欠席者：土屋

#### 審議事項

1. 第12回 日本医薬品情報学会学術総会における提案書の検討
2. 次回（第28回）JASDI-NET 委員会について

## ● 事務局

（学会に関するお問い合わせ、入会や会員登録変更手続き等）

〒105-8512

東京都港区芝公園 1-5-30

慶應義塾大学医薬品情報学講座

e-mail：office1<sup>イチ</sup>@jasdi.jp

URL：http://www.jasdi.jp（ホームページ中の「Webでみる医薬品情報学」フルペーパー閲覧のユーザー名はjasdi6パスワードはiyaku6です。）

## ● 編集委員会事務局

（本誌の編集、投稿に関するお問い合わせ等）

〒274-8555 千葉県船橋市習志野台 7-7-1

日本大学薬学部 薬事管理学ユニット

電話/FAX：047-465-7389

e-mail：editorial-office1<sup>イチ</sup>@jasdi.jp

\*平成21年4月1日から事務局が移転しました。

## 医薬品情報学 第10巻 第4号 2009年3月31日発行

### 編集委員会

委員長：澤田康文 委員：泉澤恵、太田隆文、大谷壽一、奥山清、折井孝男、渋谷文則、田村祐輔、樽野弘之、仲佐啓詳、濱敏弘、武立啓子、堀里子（事務局）、山田安彦、渡邊清司

発行者：日本医薬品情報学会

会長：山崎幹夫

発行：〒105-8512 東京都港区芝公園 1-5-30 慶應義塾大学薬学部 医薬品情報学講座

e-mail: office1@jasdi.jp

制作：よしみ工産株式会社