副作用に関する問い合わせ内容と調査過程の検討^{*1}武立啓子, 杉原正泰,^{*2} 福室憲治^{*3}東京女子医科大学病院薬剤部^{*2}東京理科大学薬学部^{*3}Inquiries and Survey Procedures Concerning Adverse Drug Reactions^{*1}KEIKO BUTATSU, MASAYASU SUGIHARA^{*2} and KENJI FUKUMURO^{*3}Department of Pharmacy, Tokyo Women's Medical College^{*2}Faculty of Pharmaceutical Sciences, Science University of Tokyo^{*3}

(Received November 28, 1985)

In order to complete a collecting and investigating system for adverse drug reactions in our Drug Information (DI) room, we have analyzed 836 (13.4%) inquiries selected from a total of 6261 inquiries sent to the DI room from Sept. 1983 to Aug. 1984. The survey procedures were divided into 3 steps as indicators to clarify the depth of information and difficulty of answers:

Step I: Adequate information can be presented by only package inserts—Solver's judgment is hardly necessary. Step II: Adequate information can be presented by drug handbooks (e. g. AMA-DE, PDR, AHFS, USP-DI, Extra Pharmacopoeia, etc.)—Solver's judgment is necessary. Step III: Adequate information can be presented only after original articles are referred to—Solver's judgment as well as the detail information is necessary.

From the analysis of inquiries, the following results were obtained: the inquiries concerning blood disorder and hepatic disorder were ranked first (more than 20%) according to symptomatic classification, and by pharmacotherapeutic category those concerning cardiovascular agents, antibiotic preparations, agents affecting central nervous system and antitumor agents were rated high. From the analysis of survey procedures, it was found that the inquiries classified as Step I was less than 30% and most inquiries were classified as Step II or Step III. Thus, an accumulation of detailed information and an adequate judgment are required for DI activity.

We think that 3-step procedure for classification of inquiries used in the present analysis is a useful indicator to show depth of information and difficulty of answers.

Keywords—inquiries of adverse drug reactions; depth of information; difficulty of answers; survey procedures

緒 言

情報化時代といわれる今日、医薬品に関する情報量は膨大化しており、医療現場においても氾濫する情報の中から重要なものを適切に選択・収集・蓄積する体制の整

備が不可欠となりつつある。

特に、医師のニーズの高い副作用情報については、これらを適切かつ迅速に伝達することが、薬物療法の安全性確保の上からも大いに役立つものと考え¹⁾。したがって、その整備は病院の薬品情報 (DI) 活動においても重要な課題といえよう。

そこで、副作用情報をより効率的に収集・提供できる体制作りを目的として、東京女子医科大学病院薬品情報 (DI) 室に寄せられた副作用に関する問い合わせ内容を分析し、問い合わせの多い薬剤および副作用症状を明ら

^{*1} 日本薬学会第105年会 (金沢, 1985年) で発表。

^{*2} 東京都新宿区市谷河田町10; 10, Ichigayakawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 Japan

^{*3} 東京都新宿区市谷船河原町12; 12, Ichigayafunagawara-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 Japan

かにすることで、今後どのような情報をより重点的に収集すべきかについて検討した。しかし、DI 活動に関する従来の報告では、問い合わせ内容についての情報の深度や回答の難易度の検討が行われていないため、今回、筆者らは、それらを知るための指標として調査過程を3段階に分け、副作用に関する問い合わせをその内容に従って各段階に分類し、情報の深度および回答の難易度の検討を試みた。

方 法

1. 調査期間および問い合わせ件数と内容

調査期間は昭和58年9月から翌59年8月で、この1年間にDI室に寄せられた問い合わせの全調査件数と、それらに対する調査内容を「DI記録票」にもとづいて項目別に分類した。

2. 副作用に関する問い合わせ内容の分析

1年間に受けた問い合わせのうち、副作用に関するものを抽出し、それらの調査内容について以下のような分析を試みた。

(1) 副作用症状による分析

(2) 薬効群による副作用症状の分析

(3) 薬剤による副作用症状の分析

3. 問い合わせ内容の情報の深度および回答の難易度の検討

副作用に関する問い合わせの調査過程を、“医薬品情報の調べ方”に示されている方法”を参考として、図1のフローチャートに示すように、Step I からⅢまでの3段階に分け、問い合わせ内容の情報の深度、回答の難易度の指標とすることを試みた。

指標とする各 Step の基準は以下に示す通りである。

Step I : 添付文書の記載内容をほぼそのまま伝達することにより、十分な回答が可能な場合。この Step では、回答者の専門的判断をほとんど必要としない。

Step II : 添付文書の記載内容では不十分、あるいは添付文書に記載はないが、必ずしも発症の可能性を否定できない場合で、医薬品集および副作用に関する専門書等の成書を調査することで、初めて十分な回答が可能な場合。利用する成書としては、AMA-Drug Evaluations (AMA-DE), Physicians' Desk Reference (PDR), American Hospital Formulary Service (AHFS), USP Dispensing Information (USP-DI), The Extra Pharmacopoeia (EP), Side Effects of Drugs (SED)

図 1. 調査過程のフローチャート

などがある。この Step では回答者の専門的な判断が必要とされる。

Step III: これらの成書の記載内容でも不十分な場合で、最終的には原著論文を入手し検討することで、初めて十分な回答が可能な場合。この Step では詳細な情報が必要であるとともに高度な専門的判断が必要とされる。

Step I, II, III はそれぞれの情報の深度を表わし、Step I が最も浅い情報で、Step III が最も深い情報を意味する。これはまた、回答の難易度とも関連することが予想される。

上記指標を用いて、問い合わせの内容と調査過程との関連を明らかにするため、いくつかの“試み”を行い、実際に必要とされる Step とその割合について検討を試みた。

結果と考察

1. 調査件数と内容

今回対象となった1年間の問い合わせに対する調査の総件数は、6,261件で、その内容を項目別に分類したのが表1である。

副作用に関するものは「製剤鑑別」1,616件に続いて第2位であり、836件で全体の13.4%を占めている。以下、医薬品パンフレットや添付文書を含めた「文献依頼」が10.3%、「効能・効果」に関するもの8.0%、「治験薬」に関するものと「用法・用量」が各5.9%の順で、副作用に関する問い合わせの割合がかなり高い。

表 1. 調査内容の分類 (昭和58年9月～59年8月)

調査内容	件数	%
製剤の鑑別	1,616	25.8
副作用	836	13.4
文献依頼	642	10.3
効能・効果	449	8.0
治験薬	372	5.9
用法・用量	366	5.9
成分・規格	337	5.4
名称	226	3.6
薬理・動態値	211	3.4
製剤的事項	206	3.3
治療上の薬の選択	153	2.4
配合変化	93	1.5
入手法	91	1.5
その他	663	9.6
計	6,261	100.0

図 2. 問い合わせに対する年間調査件数の推移 (斜線は副作用)

DI 室が設置された翌年の昭和54年から59年までの6年間に、DI 室に寄せられた問い合わせに対する年間の調査件数の推移を図2に示す。グラフの中の斜線の部分は副作用に関するものである。昭和54年には年間調査件数が1,606件、56年は3,456件、58年は4,969件と年々増加し、59年には6,422件と当初の約4倍に達している。このうち副作用に関するものの割合はほぼ一定しており、全体の10%前後で、今回の調査期間中の割合とも一致する。

2. 副作用に関する問い合わせ内容の分析

副作用に関する問い合わせ調査件数836件の内容を分析した結果は、以下に示す通りである。

(1) 症状別分析

副作用を症状別に分け、上位5位までを示したのが表2である。

第1位は血液障害に関するもので182件、全体の21.8%、第2位は肝障害に関するもので174件20.8%、以下、発疹やショック等の過敏症に関するもの73件、腎障

表 2. 問い合わせの多い副作用症状

副作用症状	調査件数	%
血液障害	182	21.8
肝障害	174	20.8
過敏症	73	8.7
腎障害	50	6.0
胃腸障害	28	3.3
計	507	60.7

害に関するもの 50 件, 胃腸障害に関するもの 28 件である。これらの副作用症状を合わせると 507 件で全体の約 60% で, 特に血液障害と肝障害に関するものが高い割合を占めていることがわかる。なお, 副作用一般の問い合わせも 40 件である。

(2) 薬効群別分析

問い合わせの多い薬剤を薬効群別に分け, 副作用症状との関係で示したのが図 3 である。

第 1 位は循環器官用薬で 128 件, 全体の 15.3% (うち β -遮断剤, 利尿剤等の降圧剤が 88 件で全体の 10.5%), 主な副作用症状は血液障害 36 件, 肝障害 22 件, 過敏症・腎障害各 3 件である。第 2 位は抗生物質製剤で 119 件, 14.2%, 主な副作用症状は血液障害 34 件, 肝障害 49 件, 過敏症 10 件, 腎障害 11 件で, 以下, 中枢神経系用薬が 108 件で 12.9% (うち消炎鎮痛剤が 64 件で 7.7%), 抗悪性腫瘍剤が 89 件で 10.7% の順で, いずれの薬効群においても血液障害と肝障害の占める割合が高い。

(3) 薬剤別分析

問い合わせの多い薬剤と副作用症状との関係を示したものが図 4 である。

調査件数が 7 件以上のものが 19 品目あり, 最も多かったのが cimetidine で 15 件, 主な副作用症状は肝障害 5 件, 血液障害 3 件, 第 2 位は piperacillin で 14 件, 肝障害・血液障害が各 6 件である。以下, rifampicin, furosemide 各 13 件, amikacin, aspirin 各 12 件, vin-

cristine, cyclophosphamide, prednisolone, indomethacin, ticlopidine, amphotericin B が各 10 件である。

問い合わせの多い薬剤個々をみても, 肝障害・血液障害に関するものが目立つが, それぞれの薬剤に特有な副作用, amikacin の腎障害, vincristine の末梢神経障害, cyclophosphamide の出血性膀胱炎, adriamycin の毒性等も問い合わせを受けていることがわかる。

Cimetidine が第 1 位であったことについては, 本剤が新しい機序による抗潰瘍剤であり使用頻度が高いこと, 新薬のため使用経験が乏しく安全性に対する確たる知見が得られていないことなどに関連があると思われる。発売後監視体制 (PMS) の充実により^{3,4)}, 今後は副作用に関する問い合わせも減少するものと思われる。

3. Step を用いた問い合わせ内容の検討

試み 1 : 肝障害についての検討

表 2 に示した肝障害に関する問い合わせ調査件数 174 件の内容を, 調査 Step により分類したのが表 3 である。

薬剤が肝障害をひき起こすか否か, またその頻度は Step I あるいは II, すなわち添付文書あるいは成書の調査で回答可能である。しかし, 肝障害の組織病型, たとえば肝細胞障害型か胆汁うっ滞型かといった問い合わせや, 実際の症例報告が求められる場合は, 添付文書では全く対応できず, Step II あるいは III が必要となる。

したがって, 肝障害に関する問い合わせに際しては,

図 3. 問い合わせの多い薬効群とその症状

図 4. 問い合わせの多い薬剤とその症状

表 3. 肝障害について問い合わせ内容とその調査過程

内 容	件数 (%)	Step	%
障害の有無	42(24.1)	I, II	43.1
発症頻度	33(19.0)		
組織病型	69(39.7)	II, III	56.9
用量との関係	3(1.7)		
症例報告	27(15.5)		
計	174(100.0)		100.0

回答者の判断を必要とする Step II, III の調査過程は、少なくとも全体の56.9%を占めることになる。

試み 2 : Cimetidine についての検討

表 4 は、最も問い合わせの多かった cimetidine について、実際に調査時に必要となった最終 Step を記載したものである。

Step I で回答可能であったものは、肝障害と意識障害の有無、副作用一般で15件中5件、全体の 1/3 のみである。一方、Step II までのものは肝障害の組織病型、顆粒球減少の機序、減量法で5件、Step III まで必要としたものは、白血球減少と無顆粒球症の症例報告、薬疹の型等でやはり5件であり、Step II, III を合わせると全体の2/3 (約67%) を占めている。

表 4. Cimetidine の問い合わせ15件の内容

内 容	件数	Step
肝 障 害	肝障害の有無	1 I
	組織病型	3 II
	症例報告	1 III
血液障害	顆粒球減少の機序	1 II
	白血球減少の症例報告	1 III
	無顆粒球症の症例報告	1 III
	過敏症	1 III
過 敏 症	薬疹の型	1 III
	副作用一般	3 I
	意識障害の有無	1 I
	アミラーゼ上昇の有無	1 III
	減 量 法	1 II
そ の 他	計	15

試み 3 : 副作用 836 件についての検討

今回調査を行った副作用に関する問い合わせ調査件数 836件を、調査 Step により分類したのが表 5 である。

実際に Step I で回答可能であったものは250件、全体の29.9%にすぎなかったのに対し、Step II まで必要としたものは439件で52.5%、Step III は121件、14.5%であった。したがって、回答者の判断をほとんど必要とせず、添付文書のみで自動的に回答可能なものは全体の

表 5. 副作用836件の調査 Step による分類

調査 Step	件数	%
Step I にて回答	250	29.9
Step II にて回答	439	52.5
Step III にて回答	121	14.5
そ の 他	26	3.1
計	836	100.0

表 6. 添付文書に記載のなかった副作用 (16例)

薬 剤	副 作 用	情 報 源
Asparaginase	フィブリノーゲン低下	EP
Captopril	運 動 失 調	症例報告
Cyclophosphamide	す い 炎	EP
Diclofenac	血 液 障 害	SED
Digoxin	血小板減少	EP
Digoxin	発 熱	AHFS
Ethambutol	顆粒球減少	EP
Flurbiprofen	白血球減少	EP
Furosemide	腎 障 害	EP
Hydralazine	インボテンツ	症例報告
Imipramine	間質性肺炎	症例報告
Levomepromazine	構音障害	EP
Nimustine	間質性肺炎	症例報告
Piroxicam	高 K 血症	AHFS
Propranolol	耳 閉	EP
Vincristine	フィブリノーゲン低下	症例報告

30%弱にすぎず、多くの場合は Step II, III を必要とし、臨床所見や経過、発症機序、発症までの期間および投与量等の詳細な情報と、調査過程における専門的な判断を求められることが明らかとなった。

表5の「その他」の26件は、この Step では分類できないものと回答不能であったもので、前者としては「副作用の発生頻度を示す副詞について」「新聞で話題になった副作用とそれら薬剤の取り扱い」等19例で、後者としては「新薬の詳しい副作用症状および症例報告」「健康食品の副作用」等7件である。

副作用に関する問い合わせの実際例について、調査 Step を用いて検討した結果から、Step I では副作用の発現の有無やその頻度等の簡単な問い合わせ内容には容易に対応できるが、副作用症状の臨床経過や発症機序等の詳細な情報が求められる場合には、Step II ないしは Step III に進んで調査するとともに、専門的判断も必要となることから、回答も困難さを増すことがわか

る。

ところで、Step I すなわち添付文書の使用上の注意の項には記載はないが、Step II, III で副作用の報告を見出し得た薬剤とその副作用症状、および情報源を表6に示す。

16例であるが、うちアンダーラインのある2例「diclofenac の血液障害」と「nimustine の間質性肺炎」については、昭和59年1月と8月に添付文書にそれぞれ追加記載が行われている。

添付文書は最も基本的な情報源で、その内容については十分検討されており、昭和58年5月の薬務局通知で「記載要領」が新たに定められたことから、現在ではより充実したものに改訂されつつある。しかし、上記の結果から、添付文書の記載内容のみで必ずしも副作用の有無を論ずることはできないと思われる。

副作用情報の調査を迅速に行うために、これらの結果を踏まえて機械化による調査システムを設計する場合、調査 Step I は回答者の判断を必要とせず、自動化の対象となるが、これは副作用の問い合わせのうち約30%を占めるにすぎない。すなわち、その程度の効率しか上げることができないことを示している。Step II は全体の約53%と最も高い割合であり、この Step に調査が進むことが多いことを示している。しかし、専門的判断が加味されるため、機械化システムの設計に困難が予想されるが、効率は最も良くなる場所である。Step III は高度の専門的判断と詳細な情報を必要とし、文献検索システムとの連動が考えられるが、全体としては約15%程度と占める割合も低く、この部分の自動化は実際には困難と思われる。

これらの調査 Step は、副作用に関する問い合わせに限らず、薬効・薬理、用法・用量を含むすべての問い合わせについても適用し得ると考えられ、医薬品情報調査のシステム化に役立つものと思われる。

結 論

今回の調査で、問い合わせの多い副作用症状としては血液障害と肝障害に関するもので、それぞれ20%以上と圧倒的に多く、薬効別では循環器官用薬、次いで抗生物質製剤、中枢神経系用薬、抗悪性腫瘍剤の順であった。薬剤別では、当院の常用薬はもちろんのこと、話題の新薬、薬剤の特徴的な副作用も問い合わせを受けていることから、今後これらの点に留意し情報を収集する必要があると思われる。

問い合わせにおける調査過程の検討では、情報の深度と回答の難易度を知るための指標として3段階の Step

を用い、副作用に関する問い合わせ内容を分類したところ、Step I (添付文書のみ) では十分対応できないものが67%あり、何らかの判断を必要とするものが多いことがわかった。それだけ情報の調査深度が深くなり、回答も容易ではなくなっていることを示している。このことから、より詳細な情報を蓄積するとともに、ニーズに対応できる情報のシステム作りを今後検討していく必要があると考えている。

今回試みた3段階の調査 Step は、医薬品情報の機械化による調査システムの設計に役立つものと思われる。

文 献

- 1) 武立啓子, 内田智美, 福田知子, 杉原正泰, 福室憲治: 病院薬学, 11(6), 488 (1985).
- 2) 堀岡正義編: DI 実例集 (第1集) 付録“医薬品情報の調べ方”, 薬業時報社, 東京, 1975, p.270-271.
- 3) 三好秋馬編: Cimetidine, Excerpta Medica, 東京, 1982, p.217-221.
- 4) 三好秋馬編: Cimetidine '84, Medical Tribune, 東京, 1985, p.85-92.

米国病院薬剤師会編集

クリニカルファーマシー 実務指針

日本語版監訳 堀越勇
(富山医科薬科大学教授)

A 5 判380頁

定価5,800円(〒300円)

本書は、米国におけるクリニカルファーマシーの現況を内側から考察し、薬剤師が他の医療者と協力して患者志向の薬物治療を計画するための指針である。薬剤師卒後研修用自習書であり、新たにクリニカルファーマシーを始める際の青写真でもある。内容は、11の単位により構成され、各単位毎に読後テスト・解答が付されている。クリニカルファーマシーの活動領域に始まり、薬歴インタビューの実施法、薬物治療モニタリング、患者への教育と助言など開局・病院薬剤師の必携の書である。

薬事日報社

本社 〒101 東京都千代田区神田和泉町1-11 ☎(03) 862-2141
支社 〒541 大阪市東区道修町2-19山口ビル ☎(06) 203-4191