(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
(26/2) 202 — 206 (2000)

医療用医薬品添付文書における内用医薬品の服用時期に関する 記載内容の調査と適正使用の観点からの評価

根岸悦子, 中島裕子, 遠藤理夏, 山田安彦,
中村 均, 佐藤 均*, 伊賀立二
東京大学医学部附属病院薬剤部†

Investigation of the Timing of Drug Intake Described in Package Inserts and Their Assessment with Respect to Rational Usage of Medicine

ETSUKO NEGISHI, YUKO NAKAJIMA, RIKA ENDOH,
YASUHIKO YAMADA, HITOSHI NAKAMURA,
HITOSHI SATO* and TATSUJI IGA

Department of Pharmacy, University of Tokyo Hospital,
Faculty of Medicine, University of Tokyo†

(Received August 9, 1999)
(Accepted December 6, 1999)

An investigation of package inserts was performed for 794 oral prescription drugs, in order to assess the package inserts as an information resource regarding the timing of drug intake which is important for rational usage of medicine. As a result, the number of package inserts which described the proper timing of drug intake was only 157 (20%). The timings of drug intake could be classified into five categories, i.e., before a meal, immediately before a meal, immediately after a meal, after a meal and between meals (at a hunger state). Evidence for the timing of drug intake is written in only 9% of the package inserts. However, such evidence could be provided from interview forms and original articles for 24% and 44% of the drugs, respectively.

Furthermore, most of the evidence for the timing of drug intake (94%) was shown to be meant for either the appropriate onset of therapeutic actions (58%) or the prevention of adverse reactions (36%). On the other hand, there was a clear tendency that more evidence is provided for drugs which were put on market more recently. From these results, the information only from package inserts was found to be insufficient for the rational usage of medicine and that the timing of drug intake should thus be explained to patients based on additional investigation from interview forms and original articles as described in this study in order to achieve an improved efficacy and safety of drug administration.

Key words — package inserts, oral drugs, timing of drug intake, rational usage of medicine

† 東京都文京区本郷7-3-1; 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8655 Japan

緒 言

近年、有効性と安全性の確保のために、食前、食後などの服用時期や、朝、昼、夕などの服用時間を厳守しなければならない医薬品の数が増大している^{1,2)}。しかし、われわれは服用時期に関して患者のコンプライアンスが必ずしも高くはないことを報告している³⁾。したがって、服用時期を厳守しなければならない医薬品については、患者への服薬指導が必須であり、その提供すべき情報については薬剤師があらかじめ評価しておくことが不可欠であると考えられる^{4,5)}。情報提供に際しての基本的情報源としては、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)が繁用されているが、医薬品適正使用の観点からその記載内容が必ずしも十分でないことが指摘されている⁶⁻⁸⁾。しかし、この点を具体的に明らかにした報告は今までにほとんどなされていない。そこで本研究では、医薬品適正使用の観点から患者への服薬指導において重要な情報である服用時期に着目し、添付文書の記載内容を量的・質的に解析し、情報源としての客観的評価を行い、その問題点と対応策について考察した。

方 法

医薬品の適正使用における重要な情報源である添付文書の記載内容の評価を行う目的で、服用時期に着目して、平成10年8月時点で東京大学医学部附属病院(以下、当院)に院内採用されている内用医薬品(漢方、院内製剤等を除く)794品目を調査対象医薬品として以下の調査を行った。

1. 調査対象医薬品の概要

調査対象医薬品の発売年代を各医薬品の薬価収載日を基準として調査を行った。次に、各医薬品の薬効について、薬効分類番号をもとに分類し、解析を行った。

2. 服用時期に関する添付文書中の記載内容

上記調査対象医薬品について、服用時期に関する記載の有無を平成10年8月時点における最新の

添付文書を用いて調査し、ついでその記載内容の種類と品目数について解析した。

3. 服用時期に関する根拠の記載率

服用時期の記載がある医薬品については、添付文書に根拠となる情報が記載されているかどうかを調査した。その評価においては、設定されている服用時期とそれ以外の服用時期における薬物作用の相違に関する記載の有無を基準とした。服用時期の根拠が添付文書にない医薬品については、インタビューフォーム(以下、IF)および原著論文をもとに服用時期の根拠に関する調査を行った。IF、原著論文においても服用時期の根拠が不明な医薬品については、製薬企業へ問い合わせを行った。

4. 服用時期に関する根拠内容の分類

服用時期の根拠が添付文書、IF、原著論文によって明確になった医薬品について、その根拠の内容について分類を試みた。さらに、根拠内容を分類した各々について、食事による薬物の吸収への影響が関与しているか否かを解析した。

5. 服用時期の種類および発売年代と根拠が明確となった割合との関係

服用時期の根拠が添付文書、IF、原著論文によって明確になった医薬品について、その服用時期の種類および発売年代との関係を解析した。

以上の解析結果から、服用時期に関する情報源としての添付文書の客観的評価を行い、その問題点と対応策について考察を加えた。

結 果

1. 調査対象医薬品の概要

平成10年8月時点における当院で院内採用されている内用医薬品(漢方、院内製剤等を除く)794品目の発売年代は、80年代が33%と最も多く、ついで90年代が21%、以下70年代、60年代、50年代の順であった。また、薬効分類別では、個々の器官系用薬が41%と最も多く、ついで神経系および感覚器官用薬が26%であり、以下代謝性薬、病原生物に対する薬、組織細胞機能薬の順であった(図1)。

図1. 調査対象医薬品 (794品目) の概略

2. 服用時期に関する添付文書中の記載内容

解析した 794 品目の医薬品のうち添付文書に服用時期の記載がある医薬品は 157 品目 (20%) であった。また、服用時期は食前、食直前、食直後 (食後ただちに)、食後、食間 (空腹時) の 5 種類に分類できた。そのうち服用時期として食後が記載されている例が最も多く 117 品目であり、ついで食前が 21 品目、食直後が 17 品目、食間が 11 品目、食直前が 2 品目の順であった (図 2)。また、複数の服用時期の組み合わせが示されているものは、記載がある医薬品 157 品目中 7% であった。

3. 服用時期に関する根拠の記載率

服用時期の記載がある医薬品の中で、添付文書中にその根拠が記載されていた医薬品は 9% のみであった。また、IF により 24%、原著論文によ

て 44% まで根拠を参照することができた。根拠不明な医薬品について製薬企業に直接問い合わせた結果、その大部分が食事を基準としたほうが飲み忘れが少ない、開発企業 (国外) での記載方法に準じた、および伝承薬としての使用されていた方法に準じたとの回答で、明確な根拠は得られなかった。

4. 服用時期に関する根拠内容の分類

添付文書、IF、原著論文のいずれかにより服用時期の根拠が明確となった医薬品について、その根拠の内容を分類すると、大部分 (94%) は適切な薬効発現 (58%) と副作用回避 (36%) を目的とするものに分類できた。また、適切な薬効発現のうちの 63%、副作用回避のうちの 41% が食事との相互作用、すなわち薬物の吸収への影響に関す

図2. 添付文書中の服用時期の記載率とその種類および品目数

図3. 服用時期に関する目的別分類とそれらが食事による薬物の吸収への影響に分類される割合

図4. 添付文書, IF, 原著論文のいずれかにより根拠が明確となった割合と服用時期別との関係

図5. 添付文書, IF, 原著論文のいずれかにより根拠が明確となった割合と発売年代別との関係

るものであった (図3)。

5. 服用時期の種類および発売年代と根拠が明確となった割合との関係

添付文書, IF, 原著論文のいずれかにより服用時期の根拠が明確となった医薬品の割合に関する服用時期別の解析では, 食直前の根拠が100%明確となったのに対し, 食間で60%, 食直後で46%, 食前で42%, 食後で40%であり, 服用時期によりその割合は異なっていた (図4)。

また, 発売年代別の解析に関しては, 発売年が新しい医薬品ほど根拠が明確な割合が高く, 90年代では52%, 80年代では39%であるのに対して, 年代をさかのぼるにしたがって急激に減少し, 70年代は10%, 60年代では4%であり, 50年代ではすべて不明であった (図5)。

考 察

薬剤師が服用時期について患者に服薬指導する際には, 服用時期を設定する根拠の有無とその重要性を考慮する必要がある。現在, 添付文書は医薬品適正使用のための公的文書としての位置づけを与えられた唯一の情報源である⁹⁾。しかし, 添付文書中に服用時期が記載されていた医薬品が20%と少ないことより, 適正使用の観点から患者への服薬指導において添付文書のみの情報では不十分であると考えられた。これは今回解析した一部の医薬品からの結果であるが, 対象医薬品の発売年代の分布および薬効別分布が, 解析時点での国内薬価収載内用医薬品におけるそれらの割合とほぼ同様であったことから, 市販医薬品全般を反

映していると考えられる。

服用時期を設定する根拠に関する調査では、添付文書のみでは9%の医薬品しか情報が得られなかったが、IFにより24%、さらに原著論文によって44%の情報が得られたことから、服用時期に関しては現時点では添付文書以外の資料を参照することが必要であることが示唆された。

添付文書、IF、あるいは原著論文により服用時期の根拠が明確となった医薬品については、その根拠の大部分が適切な薬効発現あるいは副作用回避を目的とするものであったことから、服用時期が有効性と安全性の確保に重要な役割を果たす情報であることが裏付けられたと考えられる。さらに、これらの根拠として食事による薬物の吸収への影響に関するものが多くを占めたことより、適正使用の観点から食事に関連した服用時期の根拠を明確化することが重要であることが示唆された。また、食事による薬物の吸収への影響に関する以外の根拠については、適切な薬効発現時間を目的とした場合などがあり、これらの場合には時間に関連した服用時期の根拠を明確にする必要性が考えられた。

根拠が明確となった医薬品について服用時期の種類を解析した結果では、食直前、食間、食直後、食前、食後の順に明確となった割合が低下していたことから、患者が一般的に認識している服用時期とは異なる場合に根拠が明確である割合が多いことが示された。また、根拠が明確となった医薬品について発売年代を解析した結果では、発売年代が新しい医薬品ほど根拠が明確な割合が高いことが示されたが、これは近年の臨床試験においては大部分の薬物について血中薬物濃度推移に及ぼす食事の影響が検討されていることを反映したものと考えられる。一方、発売年が古い医薬品についてはこれらのデータが得られていない場合が多く、適正使用の観点から改善の余地があると考えられる。これらの医薬品については、市販後調査、疫学調査を含めた追加調査を積極的にを行い、根拠

を明確化してEBM (evidence-based medicine) を推進していくことが必要と思われる。さらに、明確化された根拠の内容によって、正しく服薬が行われなかった場合に生じる問題の程度に差が出る可能性もあるため、その内容について解析を行い、定量的に評価することも重要であると考えられる。

現在、添付文書記載内容の改訂により、用法・用量に関する注意事項の欄が設けられているが⁹⁾、患者への適確な服薬指導を行うためには、今後は服用時期の根拠をも添付文書に明確に記載することが必要である。また、服用時期が記載されていない医薬品については、服用時期について検討されていて必要ないのか、検討されていないためデータがないのかが明確になるよう、それらを添付文書に記載する必要性があると考えられる。本研究では服用時期が記載されていた医薬品のみを対象に調査を行ったが、服用時期の記載がない薬剤についても適正使用の観点から同様の調査が必要であり、記載がない医薬品を対象に調査を行う予定である。

引用文献

- 1) 岩本喜久生, 日本臨床, **44** (秋季増刊), 102-105 (1986).
- 2) 伊賀立二, “医薬品の適正使用—新たな視点—”, (財)日本公定書協会編, ミクス, 東京, 1995, pp. 84-110.
- 3) 梅本紀子, 山岡愛美, 清野敏一, 山村喜一, 青山隆夫, 中村均, 佐藤均, 伊賀立二, 病院薬学, **26** (1), 79-86 (2000).
- 4) 伊賀立二, 乾賢一, 澤田康文編, “最新医療薬学 I”, 南山堂, 東京, 1998, pp.132-135.
- 5) 乾賢一監訳, “医薬品情報と科学論文の評価”, 薬業時報社, 東京, 1998, pp. 73-81.
- 6) 半田修, 日病薬誌, **31**, 1125-1128(1995).
- 7) 清水直容, 臨床薬理, **28**, 611-612(1997).
- 8) 伊賀立二, TDM 研究, **15**, 77-78(1998).
- 9) 厚生省医薬品安全局安全対策研究会監修, “医療用医薬品添付文書記載要領ガイドブック”, 薬業時報社, 東京, 1997.