

医薬品情報学

2006 August

No.2

Vol.8

投稿論文

- 原著** 衣笠病院における入院時持参薬の実態に関する調査研究
逆井 慎吾、赤瀬 朋秀
- 原著** 医薬品添付文書に記載されている製造・販売中止薬物に関する調査研究
太田 隆文 他
- 原著** 一般用医薬品と医療用医薬品の相互作用インターネット閲覧プログラムの開発
宇野 可奈子、高中 紘一郎
- 原著** カルシウム拮抗薬Nifedipine 徐放錠の医薬品添付文書における薬物動態情報に関する研究—先発医薬品と後発医薬品の比較—
本間 雅士 他
- 教育** Reformation of MR (Medical Representative) Pharmaceutical Education and the Information Providing System to Expand the Level of Drug Information and Communication
Hiroshi Yoshihara et al.
- 短報** 服薬ノンコンプライアンス時の薬剤師の対応に関する実状と問題点
久澄 礼子 他

Infor-view

- 医薬品の包装設計における基本的理念
三浦 秀雄

特集

包装・製剤変更と医薬品情報

- 製薬企業の立場から
大澤 總弘
- 医薬品卸の立場から
岡田 均
- 薬局の立場から
下平 秀夫 他
- エルメッドエーザイにおける付加価値型製剤の開発と情報提供
田中 雅子、森田 豊
- 補正用塩化カリウムプレフィルドシリンジの光安定性試験
坂爪 重明 他
- 包装変更、製剤変更に関する医薬品情報の現状とこれから
JJDI編集委員会

- 施設紹介** 日本薬剤師会中央薬事情報センターの活動
向井 呈一

- HP紹介** NIHが提供する健康に対する個人指導プログラム
(Interactive Health Tutorials)の紹介
井澤 美苗、中島 恵美

- JASDIフォーラム 平成17年度第4回フォーラム報告
大滝 隆行
- 第18回 JASDI-NET 委員会レポート
岡田 寛征

日本医薬品情報学会

目次

原 著	衣笠病院における入院時持参薬の実態に関する調査研究	逆井 慎吾、赤瀬 朋秀	2
原 著	医薬品添付文書に記載されている製造・販売中止薬物に関する調査研究	太田 隆文他	8
原 著	一般用医薬品と医療用医薬品の相互作用インターネット閲覧プログラムの開発	宇野 可奈子、高中 紘一郎	13
原 著	カルシウム拮抗薬 Nifedipine 徐放錠の医薬品添付文書における薬物動態情報に関する研究 —先発医薬品と後発医薬品の比較—	本間 雅士他	18
教 育	Reformation of MR (Medical Representative) Pharmaceutical Education and the Information Providing System to Expand the Level of Drug Information and Communication	Hiroshi Yoshihara et al.	25
短 報	服薬ノンコンプライアンス時の薬剤師の対応に関する実状と問題点	久澄 礼子他	30

Infor-view	医薬品の包装設計における基本的理念	三浦 秀雄	36
------------	-------------------	-------	----

特集 包装・製剤変更と医薬品情報

製薬企業の立場から	大澤 總弘	39
医薬品卸の立場から	岡田 均	42
薬局の立場から	下平 秀夫他	46
エルメッドエーザイにおける付加価値型製剤の開発と情報提供	田中 雅子、森田 豊	51
補正用塩化カリウムプレフィルドシリンジの光安定性試験	坂爪 重明他	57
包装・製剤変更に関する医薬品情報の現状とこれから	JJDI 編集委員会	60

施設紹介	日本薬剤師会中央薬事情報センターの活動	向井 呈一	62
HP紹介	NIH が提供する健康に対する個人指導プログラム (Interactive Health Tutorials) の紹介	井澤 美苗、中島 恵美	67
JASDI フォーラム	平成 17 年度第 4 回フォーラム報告	大滝 隆行	70
JASDI-NET	第 18 回 JASDI-NET 委員会レポート	岡田 寛征	73

投稿規定	77
原稿カード	80
会則	82
入会申込・変更方法	84
活動報告	85

衣笠病院における入院時持参薬の実態に関する調査研究

逆井慎吾*、赤瀬朋秀

日本医療伝道会 衣笠病院 薬剤部、〒238-8588 神奈川県横須賀市小矢部2-23-1

Survey on the drugs brought into the hospital on hospitalizing in Kinugasa General Hospital

Shingo Sakasai, Tomohide Akase

Japan Medical Mission Kinugasa General Hospital, 2-23-1 Koyabe, Yokosuka-shi, Kanagawa, 238-8588. Japan

(Received December 9, 2005)
(Accepted April 17, 2006)

Abstract

Objective: To examine the current status of the patients who brought their own medications during the hospitalizing period at the Kinugasa Hospital.

Design: The research took place in March 2005 for two months, and the examination items were the presence/absence of drugs brought into the hospital, use status of drugs brought into the hospital during the hospitalization period, incidence of problems related to drugs brought into the hospital and details thereof, etc.

Methods: At the time of initial drug-taking instruction, the pharmacist in charge inquired each patient about the above items and recorded the results in the case report form.

Results: The patients who brought in any drug on hospitalizing accounted for as high as 72.3%, and it was found that 60.1% of those patients were using the drugs brought into the hospital in continuation during the hospitalization period. Some problem related to drugs brought into the hospital was noted in 29.0% of the inpatients, and in 42.0% of such inpatients, the concerned drugs brought into the hospital had been prescribed at another medical institution.

Conclusions: The above results clearly showed that the drugs brought into the hospital on hospitalizing is one of the serious causes of medical accidents, and it is considered extremely important to manage such drugs brought into the hospitals and construct some system for that purpose from the viewpoint of preventing medical accidents.

Keywords: Drugs brought into the hospital, drug-related accident, safety management, actual status examination

緒言

近年、生活習慣の変化に伴い慢性に経過する疾患が増加しており、外来における処方日数も長期化する傾向にある。また、2002年に診療報酬上、医薬品の処方日数の制限が撤廃されたこと¹⁾や、最近の包括医療制度の普及に伴い、入院時持参薬を使用する医療機関が増加していると考えられ、実際、当院における調査の結果60.1%の患者が持参薬を使用していることが明らかになった²⁾。一方、最近ではこのような入院時持参薬に起因する事故が散見されるようになり³⁾、入院時持参薬の取り扱いによっては深刻な医薬品関与事故の原因ともなりうることから薬剤師による管理の重要性が指摘されている。このような状況下、患者の安全管理を目的として、当院において入院時持参薬に関する実態調査を行い、新たな知見が得られたので報告する。

方法

平成17年3月から平成17年4月までの2ヶ月間に、当院において薬剤管理指導業務を実施した患者259名を対象とした。対象患者に対して、薬剤師が初回服薬指導時に持参薬、OTC、サプリメントに関するインタビューを行った。調査項目は、持参薬の有無、入院期間中における持参薬の使用状況、持参薬による問題発生率およびその内訳など(図1)について調査を行った。

結果

1) 解析対象

回収した259枚の調査票のうち記載内容に不備のない238枚を解析の対象とした。

診療科 () 科

1. 入院時に持参薬・OTC・保健機能食品の持参

あり

なし

2. 持参した薬の種類

処方薬 ⇒ 設問①、②へ

OTC・保健機能食品等 ⇒ 設問③および④へ

①持参した処方薬は、 当院で処方されたもの

他の病院で処方されたもの

診療所で処方されたもの

②その持参薬は、病棟で 使用する (した)

使用しない

③OTC・保健機能等食品の数および銘柄

数：() 種類

銘柄：

④OTC・保健機能食品等は、病棟で

使用する (した)

使用しない

2. 持参薬による何らかの問題点

あり

なし

3. 持参薬による問題点が指摘された場合、どのような薬物相互作用や悪影響が懸念されるか？

薬剤そのものの重複 } 薬剤重複

成分の重複 }

薬効・薬理作用の重複

入院処方薬の作用の増強

入院処方薬の作用の減弱

入院疾患への悪影響

手術や検査への悪影響

その他

図1. 持参薬の実態に関する調査票

2) 解析対象患者の内訳 (表 1)

解析対象患者の内訳は、内科が96名と最も多く全体の40.3%を占めていた。その他の診療科では、外科36名(15.1%)、整形外科43名(18.1%)、眼科44名(18.5%)、その他泌尿器科、皮膚科、耳鼻咽喉科など計19名(8.0%)であった。

3) 入院時持参薬の種類と内訳 (表 2)

入院時に持参薬を持っていた患者は172名(72.3%)であった。各診療科別では、内科71名(74.0%)、外科27名(75.0%)、整形外科25名(58.1%)、眼科35名(79.5%)、その他14名(73.7%)と、各診療科とも対象患者の50%以上が何らかの持参薬を持っていた。

内訳については、当院からの処方薬を持参した患者数は83名(34.9%)であり、一方、他施設からの処方薬を持参した患者数は86名(36.1%)とほぼ同じ割合であった。診療科別では、内科では当院処方薬の持参が48名(50.0%)、他施設からの処方薬の持参が22名(22.9%)、外科では当院処方薬の持参が15名(41.7%)、他施設からの処方薬の持参が11名(30.6%)、整形外科では当院処方薬の持参が7名(16.3%)、他施設からの処方薬の持参が17名(39.5%)、眼科での当院処方薬の持参が9名(20.5%)、他施設からの処方薬の持参が26名(59.1%)、その他の診療科では当院処方薬の持参が4名(21.1%)、他施設からの処方薬の持参が10名(52.6%)であった。診療科別に集計すると、内科では当院からの処方薬の持参が多いのに対し、整形外科、眼科では、他施設からの処方薬の持参が多い傾向にあった。

また、処方せん医薬品と同一の成分を含有する保健機能

食品(Mg, Ca)、肝油、プロポリス等のサプリメントの持参が7名(2.9%)、アスピリンを含むOTC薬(バファリン)の持参が1名(0.4%)であった。

4) 入院時持参薬の使用状況 (表 2)

対象患者の60.1%が入院後も持参薬をそのまま継続して使用しており、各診療科とも入院時持参薬の使用率は高かった。各診療科の内訳は、内科55名(57.3%)、外科20名(55.6%)、整形外科22名(51.2%)、眼科34名(77.3%)、その他12名(63.2%)であった。また、保健機能食品、OTCについては全ての患者において使用は中止されていた。

5) 入院時持参薬による問題発生の割合および内訳 (表 3)、(図 2)

全ての持参薬を薬剤師の関与なしで継続服用した場合、何らかの問題が発生すると思われる患者は、238人中69人(29.0%)であった。その中で、薬効・薬理作用の重複が生じる患者が最も多く、解析対象患者のうち29名(12.2%)であった。その他、疾患への悪影響を及ぼす薬剤を持参した患者が14名(5.9%)、薬剤そのものの重複が生じる患者は12名(5.0%)、手術目的入院にも関わらず、出血の増強に繋がる薬剤を持参した患者が9名(3.8%)、入院時処方薬の作用増強が予想される薬剤を持参した患者が6名(2.5%)、入院時処方薬の作用減弱が予想される薬剤を持参した患者が3名(1.3%)、持参薬のコンプライアンスに問題が見られた患者が1名(0.4%)、入院時処方薬と併用禁忌の薬剤を持参していた患者が1名(0.4%)であった。さらに、これら問題点のあった入院時持参薬のうち、他施設からの持参薬が原因となった患者は29名(12.2%)で、問題となった患者数の42.0%である事が判明した。また、診療科別では、眼科において44名中21名(47.7%)で持参薬による何らかの問題点が観察され、外科で36名中10名(27.8%)、内科で96名中25名(26.0%)、整形外科で43名中11名(25.6%)、その他の診療科では19名中2名(10.5%)で観察された。また、入院時持参薬による問題点が指摘された患者のうち、他施設からの持参薬が原因となった患者は内科で25名中6名(24.0%)、外科で10名中6名(60.0%)、整形外科で11名中9名(81.8%)、眼科で

表 1 . 調査票の診療科別の内訳

	回収人数(人)	診療科別割合(%)
内科	96	40.3
外科	36	15.1
整形外科	43	18.1
眼科	44	18.5
その他	19	8.0
合計	238	100.0

表 2 . 持参薬の種類と内訳 (%)

調査対象患者数	処方薬持参あり	持参 (当院処方)	持参 (他施設処方)	保健機能食品	OTC	持参薬の継続使用
内科 (n=96)	71名 (74.0%)	48名 (50.0%)	22名 (22.9%)	5名 (5.2%)	0	55名 (57.3%)
外科 (n=36)	27名 (75.0%)	15名 (41.7%)	11名 (30.6%)	0	1名 (2.8%)	20名 (55.6%)
整形外科 (n=43)	25名 (58.1%)	7名 (16.3%)	17名 (39.5%)	2名 (4.7%)	0	22名 (51.2%)
眼科 (n=44)	35名 (79.5%)	9名 (20.5%)	26名 (59.1%)	0	0	34名 (77.3%)
その他 (n=19)	14名 (73.7%)	4名 (21.1%)	10名 (52.6%)	0	0	12名 (63.2%)
合計 (n=238)	172名 (72.3%)	83名 (34.9%)	86名 (36.1%)	7名 (2.9%)	1名 (0.4%)	143名 (60.1%)

注) ()内の%は各診療科の調査対象患者数 (n)に対する割合を示す。

表3. 持参薬による問題発生率

調査対象患者数	処方薬持参	問題あり (N)	他施設持参薬原因 (分母=n)	他施設持参薬原因率(分母=N)*)
内科 (n=96)	71名 (74.0%)	25名 (26.0%)	6名 (6.3%)	24.0 %
外科 (n=36)	27名 (75.0%)	10名 (27.8%)	6名 (16.7%)	60.0 %
整形 (n=43)	25名 (58.1%)	11名 (25.6%)	9名 (20.9%)	81.8 %
眼科 (n=44)	35名 (79.5%)	21名 (47.7%)	6名 (13.6%)	28.6 %
その他 (n=19)	14名 (73.7%)	2名 (10.5%)	2名 (100%)	100 %
合計 (n=238)	172名 (72.3%)	69名 (29.0%)	29名 (12.2%)	42.0 %

注) ()内の%は各診療科の調査対象患者数 (n)に対する割合を示す。

*) 持参薬に何らかの問題が見られた患者数 (N)のうち他施設持参薬が関与した割合 (n/N)を示す。

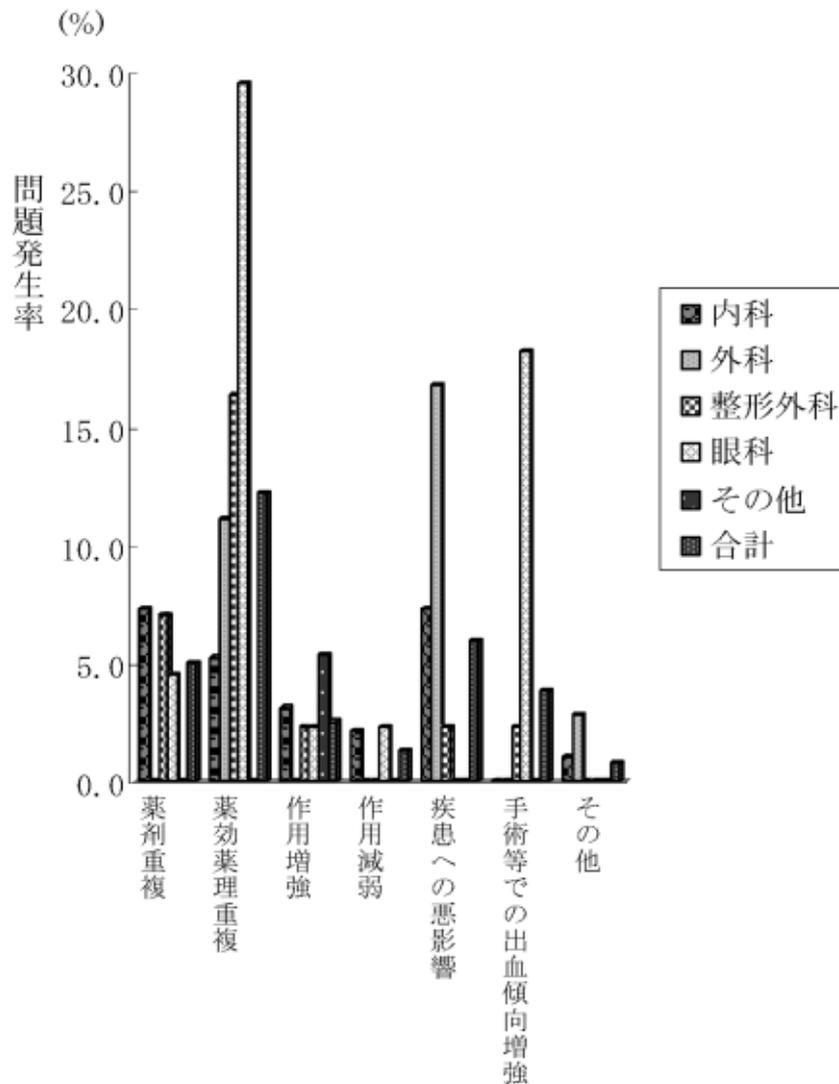


図2. 持参薬による問題発生の内訳

21名中6名(28.6%)、その他の診療科では2名中2名(100%)であった。

なお、このような問題は、薬剤師による服薬指導前のインタビューや服薬指導時におけるチェックの徹底によって、全ての事例について事前に回避することが出来た。

考察

入院時持参薬の確認は、これまでも薬剤管理指導業務の際に薬剤師が行う重要な業務の一つであった。その一方で、多くの施設において薬剤師の配置は十分であるとはいえず、薬剤師の十分な関与の無きまま病棟において保管、

使用されていた施設も多いものと思われる。さらに、院内における入院時持参薬の運用について、関係各部門において十分なコンセンサスが得られないまま、問題点として長い間放置されてきたのが現状ではないだろうか。この様な状況下、2005年1月に入院時持参薬の不適切な運用に起因する死亡事故が新聞報道された⁴⁾ことをきっかけに、同月31日、日本病院薬剤師会より薬剤師が必ず持参薬管理に関わるよう求める異例の通達がなされていた⁵⁾。入院時持参薬に関する問題はこれまでも報告されており、塩谷らが行った調査⁶⁾によると、調査対象の84%が入院時に何らかの持参薬を持ち込んでおり、その半数以上に何らかの問題が見つかったことを報告している。特に、用法の間違いや服用方法の異なる複数の薬剤を同じ薬袋で管理するといったコンプライアンスの問題点が55%で見られ、また、用法等の記載がない為、服用状況がきちんと把握できていないといった問題も4割以上で見られたとしている。このように、入院時持参薬は多くの問題を潜在的に含んでいるが、今回、我々の行った調査の結果、入院時における薬剤を持参した患者の割合は72.3%であり、塩谷らの報告同様、高い割合で何らかの薬が持ち込まれている実態が明らかになった。この背景には処方日数の長期化やDPC(Diagnosis Procedure Combination)導入の有無など、様々な因子によって差が生じてくると考えられるが、いずれにしても入院患者が何らかの薬剤を持参することは以前と比較して頻繁に目に付くようになってきていると思われる。

今回の調査結果から、対象患者のうち、持参薬のあった72.3%のおよそ8割の患者が持参した薬剤を継続服用していることも併せて明らかになった。入院時持参薬は高い割合で活用されており、それだけに厳密な管理が必要であると考えられる。さらに、診療科別による持参薬に大きな差異が見られたと同時に処方せんを発行した施設にも差が観察された。内科では、処方薬を持参した患者71名のうち、48名(67.6%)が当院処方薬を持参したのに対し、整形外科、眼科においては、当院処方薬を持参した患者はそれぞれ持参薬のあった25名中7名(28.0%)、35名中9名(25.7%)であり、他施設からの持参薬が多い事が明らかになった。これらの結果は、当院が位置する二次医療圏(横須賀・三浦地区)の高齢化率が、神奈川県全体(13.8%)や隣接する横浜市(13.9%)や川崎市(12.4%)などと比較して17.4%と高い事に関連があると考えられ、このような地域特性が大きく関与しているものと推測された。特に、内科では慢性疾患により当院を継続受診している患者が多いのに対し、整形外科や眼科では、他施設からの紹介により手術目的等で当院に紹介される患者が多い事を裏付けている結果だと考えられた。

また、これらの持参薬をそのままの状態継続服用した場合、何らかの問題が発生する可能性のある患者は、対象

患者のおよそ3割にのぼる事が明らかになり、極めて高い割合であると考えられた。特に問題となるのは、入院後に処方された薬剤との重複、薬物相互作用の発現、および疾患に対する悪影響であると考えられる。特に商品名の異なる同一成分の薬剤の重複投与や同種同効薬の同時投与は深刻な事態を引き起こす可能性もあるが、今回の調査で対象患者の17.2%にのぼり、きわめて高い割合であると考えられた。また、疾患に対する悪影響や薬物相互作用も一度発生すると重篤な結果に結びつくだけでなく、入院期間の延長をも招く可能性もあり、経済的損失も計り知れない。このような薬剤の重複は内科で多く見られたのに対し、外科および眼科においては疾患への悪影響が多く見られ、特に出血傾向を助長させる薬剤の継続服用は患者に重大な不利益をもたらす可能性が高く、看過できないものと考えられた。一方、整形外科では薬効薬理の重複が最も多く見られたが、このように診療科によって発生する問題点の種類が異なっていることは興味深い。特に外科や眼科においては手術目的で当院を紹介され入院した際の持参薬のチェックは極めて重要であると考えられる。

さらに、他施設からの持参薬に起因する問題は、対象患者の12.2%、すなわち、何らかの問題が発生する可能性の高い患者のおよそ4割に相当する事も併せて明らかになった。特に整形外科においては、問題が発生する可能性のある患者の8割以上が他施設からの持参薬が原因であり、当院の処方薬と比較して、さらに重点的な監視が必要であると考えられた。特に、当院に採用されていない薬剤に関しては、唯一の情報源であるお薬手帳の活用が必須であり、薬業連携の重要性も再認識すべきであると考えられる。

当院の採用薬の場合は、電子カルテシステムにより検索が容易にでき、システム上で用法用量および薬物相互作用のチェックが可能であるが、他施設から処方された薬剤は、電子カルテ上での運用が困難であり、システムに完全に依存する事は返って危険であると考えられる。他施設から処方された薬剤の割合は診療科の特性や紹介率などの要因に左右されやすいので、今後は診療情報提供書の記載内容もチェックする事が必要になると考えられた。現在当院では、入院時持参薬の管理を薬剤師が行うにあたり、薬剤師または看護師が持参薬の有無をインタビューした上で全て回収し、これを薬剤部で統一したフォームに整備して運用している。すなわち、回収した持参薬について、持参薬の名称、規格、用法用量、残数、当院における代替薬に関する情報を電子カルテ上にあるフォームへ記載し、医師、看護師と共有化している。また、重複投与や薬物相互作用などの問題が無い場合は持参薬を活用するようにしているが、問題が発生した場合は、薬剤師が直接、主治医に服用の中止を求めることによって有害事象を未然に防止している。また、深夜来院した患者の場合など薬剤師の不在の時間帯は、翌

日薬剤師がその内容を確認するまでは持参薬は継続せず、薬剤師が確認後、その情報を主治医に報告し、継続の有無や中止の提案を行い、持参薬事故の防止に努めている。このような取り組みは当院と同規模の施設における持参薬管理のモデルケースになり得ると考えられる。

今後、DPC 導入施設の拡大に伴い、入院時持参薬はさらに増加する事が予測される。したがって、入院時持参薬の厳密な管理手法の確立は急務であり、それによって重大な医療事故の防止につながることはいうまでもない。また、他施設から処方された薬剤の粉碎や一包化調剤に関しても問題点が指摘されており⁹⁾、このような再調剤に関する責任の所在や法的環境の整備も課題として考えられよう。特に、再調剤に関する運用に関しては、現状では専用のフォームに医師の押印で対処している施設もあり¹⁰⁾統一的な見解も求められると考えられる。また、薬歴管理システムの充実も必要であり、久昌ら¹¹⁾は処方オーダーリングシステムとは別の持参薬専用のマスターを作成し、これに薬剤師が鑑別した持参薬の情報を入力する事で医師や看護師と情報の共有化を行っている。このようなシステムの導入により、システム上のチェックは可能になるが、コストやマスターのメンテナンスに要する時間なども導入後の課題として残されると考えられる。

日本医療機能評価機構によると、医薬品が関連した医療事故は平成 17 年 1 月 1 日から平成 17 年 12 月 31 日の間に報告された医療事故全体の 5.1%に相当する⁸⁾。医薬品が関与するインシデントが目立つようになってきている昨今、薬剤師が持参薬のチェックに積極的に関与することは医療事故を減らすことに大いに貢献が可能であると考えられた。今後、入院時持参薬管理におけるこれらの問題点を一つずつ解決し、医薬品の適正使用に努めることが強く求められる。

引用文献

- 1) 厚生労働省ホームページ；www.mhlw.go.jp 平成 14 年度社会保険診療報酬等の改定概要 4 薬剤使用の適正化と薬剤関連技術料の見直し，www.mhlw.go.jp/topics/2002/02/tp_0222-1_a.html (2006 年 3 月 16 日アクセス)
- 2) 逆井慎吾，赤瀬朋秀，衣笠病院における入院時持参薬の実態調査，第 8 回 日本医薬品情報学会 総会・学術大会 講演要旨集 2005：67
- 3) 荒川隆太郎，当院における持参薬表の運用と持参薬の取り扱い手順，認定病院患者安全推進協議会発行，患者安全推進ジャーナル 11，日本医療機能評価機構，54-61，2005.
- 4) 京大病院の薬過剰投与重症患者が死亡，読売新聞 2005 年 1 月 4 日朝刊
- 5) 全田浩，土屋文人，入院時持参薬に関する薬剤師の対応について，日本病院薬剤師会ホームページ；http://www.jshp.or.jp/cont/030903.pdf, 2005.10.1 (2006 年 3 月 12 日アクセス)
- 6) 塩谷明子，高橋佳子，篠原由貴ら，薬剤管理指導業務における持参薬チェックの有用性，第 26 回日本病院薬剤師会近畿学術大会公演要旨集 2005；71
- 7) 東洋経済新報社，編，地域経済総覧 2004 年版，東洋経済新報社，2004：320-322.
- 8) 日本医療機能評価機構ホームページ；http://jcqhc.or.jp/html/indexhtm 医療事故情報収集等事業第 4 回報告書 http://jcqhc.or.jp/html/accident.htm (平成 18 年 3 月 16 日アクセス)
- 9) 患者持参薬への対応を協議，薬事日報 2005 年 2 月 16 日
- 10) 医薬情報委員会 プレアボイド報告評価小委員会，持参薬の薬学的管理の必要性，日本病院薬剤師会雑誌 2004；9：1115-1117
- 11) 久昌勝，大滝英二，原真由美ら，服用管理システムの構築と評価：持参薬入力による処方・薬歴管理システム，医療情報学 2002；22：409-410

医薬品添付文書に記載されている 製造・販売中止薬物に関する調査研究

太田 隆文*、光吉 孝浩、砂金 信義、宇留野 強

東京理科大学薬学部 〒278-8510 千葉県野田市山崎 2641

A Study of References to Discontinued Drugs in Ethical Drug Package Inserts

Takafumi Ohta, Takahiro Mitsuyoshi, Nobuyoshi Sunagane, Tsutomu Uruno

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science (RIKADAI), 2641 Yamazaki, Noda-shi, Chiba, 278-8510, Japan

(Received February 17, 2006)
(Accepted May 20, 2006)

Abstract

Objective: To clarify current references to discontinued drugs in an insert included in packages of ethical drugs sent by pharmaceutical companies to pharmacists and physicians (ethical drug package insert).

Methods: Discontinued drugs were determined based on the list of pharmaceutical preparations deleted between 1997 and 2004 from national health insurance drug price list. The online database of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency was searched to determine whether these drugs had been mentioned in ethical drug package inserts.

Results: We found that 32 discontinued drugs were still mentioned under “drug interactions” in 1098 package inserts as of April 2005. The drug that was most commonly mentioned as being unsuitable for coadministration was terfenadine (referred to in 50 inserts of 13 drugs). Terfenadine was also mentioned under “contraindicated patients” in the inserts of 53 drugs. The speed at which references to such drugs are erased from inserts was not uniform across different sections of the inserts or across different drugs. This is considered to be because declaration of deletion is performed voluntarily by manufacturers.

Conclusion: Guidelines are necessary for inclusion or deletion of these drugs to avoid inconsistencies between drugs.

Keywords : Discontinued Drug, Ethical Drug Package Insert, Drug Interactions.

緒言

医療用薬品の添付文書は、薬剤師が日常的に最も汎用している重要な情報源であり¹⁾、安全性情報により比較的、高頻度に改訂されている。しかし、添付文書の相互作用及び禁忌の欄には、既に日本国内で製造・販売中止となり数年を経過した薬物が記載されている例が散見される。最近の例ではテルフェナジン、トログリタゾン、セリバスタチンがある。しかし、製造・販売中止された薬物及びこれらを記載している医薬品の種類、記載が継続されている理由などの実態については、これまで調査、報告された例が無い²⁾ため、添付文書の利用者である薬剤師は疑問を感じながら実態を知ることができないでいる。

本研究では、最近、製造・販売中止となった医薬品の添付文書への記載状況を調査するとともに、記載の継続を支

配する要因や望ましい記載のあり方について考察した。

方法

1997年3月31日～2004年3月31日の間に薬価基準から削除された医薬品7082品目のリストは、厚生労働省保険局がWeb上で公開している「診療報酬情報提供サービス」²⁾から「医薬品マスター(廃止分)」として入手した(本論文において、品目は剤形、規格ごとの薬剤の種類を表す)。

製造・販売中止薬物の添付文書における記載状況などは「医薬品医療機器情報提供ホームページ：医療用医薬品の添付文書情報」³⁾を用いて2005年4月～5月に調査した。

2002年～2005年の添付文書における禁忌、相互作用の併用禁忌の欄におけるテルフェナジンの記載については、日本医療薬品集CD-ROM⁴⁾により調査した。

テルフェナジンを添付文書の相互作用の欄に記載してい

る薬剤、及びかつて記載した薬剤を製造、販売している企業44社に対して、現時点での記載の有無、記載している場合にはその理由、削除の場合の基準などについて簡単なアンケート調査を実施し、37社(84%)から回答を得た。

結 果

製造・販売中止薬物の添付文書への記載状況

製造・販売中止となった薬物のリストは存在しないため、最近7年間に薬価基準から削除された医薬品リストに基づいて該当する薬物を調査した。すなわち、7082品目のリストから名称変更品、GE品目を除外した6172品目のうち、一般名の判明した5169品目について、「医薬品医療機器情報提供ホームページ：医療用医薬品の添付文書情報」における同一成分の薬剤の有無を調査した。その結果、616品目(ただし、この中には剤形、規格違いの同一成分品目を含む)で同一成分薬剤の無いことが判明し、これらを本研究の対象とする製造・販売中止薬として扱うことにした。

616品目の製造・販売中止薬剤について、添付文書の相互作用の欄への記載を調査した結果、記載されているものは120品目(32薬物)あった。32種類の薬物とそれらを記載している添付文書件数を表1に示す。併用禁忌の欄に記載されている薬物は8種類あり、テルフェナジン、ジフルニサル、アステミゾールなどが多く記載されていた。併用注意

に記載されている薬物は30種類あり、エタクリン酸、硫酸グアナチジンなどが多く記載されていた。原則禁忌への記載は無かった。なお、サザピリン、スルfoisソミジンは医療用医薬品としては製造・販売中止となったが、一般薬の成分としては使用されていることが確認された。

テルフェナジンを記載している薬物についての動向

相互作用の併用禁忌の欄への記載が最も多いテルフェナジンについて、これを記載している薬物を調査した結果を表2に示す。13種類の薬物で記載が認められたが、記載の動向には薬物により違いがあった。すなわち、記載添付文書数が最も多かったフルコナゾールでは、すべての添付文書にテルフェナジンを記載しており、その大部分は2004年7月に販売開始となった後発品で、当面、記載を継続する方向がみられた。同様に、比較的最近に販売開始となったホスフルコナゾール(2004年1月)、ホスアンプレナビル(2005年1月)でも記載が確認された。これに対して、イトラコナゾールでは添付文書の大部分に記載が無く、テルフェナジンの削除に関する使用上の注意の改訂⁵⁾が既に発出されているため、削除の途上であると考えられた。また、調査時点では既に添付文書の相互作用の欄に記載が無かったものの過去に記載があったエリスロマイシン、クラリスロマイシン、フルボキサミンについても、最近、削除され

表1. 添付文書の相互作用欄に記載されている製造・販売中止薬物と記載添付文書件数

薬物名	併用禁忌	併用注意	合計	薬物名	併用禁忌	併用注意	合計
アステミゾール	16	5	21	セファロリジン	0	22	22
イオパノ酸	1	1	2	セリバスタチン	0	18	18
エタクリン酸	0	239	239	チエチルペラジン (リンゴ酸塩を含む)	0	46	46
エチアジド	0	3	3	チカルシリンナトリウム	0	1	1
塩化アルクロニウム	0	1	1	デシブラミン	0	13	13
オキシメトロン	0	29	29	テルフェナジン	50	12	62
クロルプレナリン (塩酸塩を含む)	2	0	2	トラザミド	0	10	10
クロルメザノン	0	1	1	トログリタゾン	0	41	41
ケトフェニルブタゾン	0	35	35	ヒドロフルメチアジド	0	64	64
サザピリン	0	89	89	ピンボセチン	0	1	1
サフラジン	1	21	22	ヘキサプレナリン (硫酸塩を含む)	2	0	2
シクロベンチアジド	0	30	30	メタラミノール (酒石酸水素塩を含む)	0	15	15
ジフルニサル	26	31	57	メチアジン酸	0	13	13
シンフィブラート	0	6	6	硫酸グアナチジン	0	117	117
スルファミチゾール	0	34	34	硫酸ベタニジン	0	16	16
スルfoisソミジン	0	1	1				
スルフィンピラゾン	3	36	39	合 計	101	997	1098

表2. 相互作用の併用禁忌欄にテルフェナジンを記載している薬物の記載状況

薬物名	記載件数/全件数*
イトラコナゾール	2 / 12
フルコナゾール	28 / 28
ホスフルコナゾール	1 / 1
ミコナゾール	5 / 11
硫酸インジナビル	1 / 1
サキナビル	2 / 2
リトナビル	2 / 2
ロビナビル・リトナビル	1 / 1
メシル酸ネルフィナビル	2 / 2
アンブレナビル	1 / 1
ホスアンブレナビル	0 / 1
塩酸チオリダジン	2 / 2
塩酸モペロン	2 / 2
エファビレンツ	1 / 1
エリスロマイシン	0 / 31
クラリスロマイシン	0 / 5
フルボキサミン	0 / 2
合計	50 / 105

*記載件数：各薬物についてテルフェナジンを記載している添付文書件数。

全件数：各薬物についての全添付文書件数。

たことがDSU⁶⁻⁸⁾により確認された。なお、ミコナゾールの添付文書において全件数と記載件数に差異が認められたが、記載の無いものはすべて外用剤であった。

相互作用の欄への記載に加えて、添付文書の禁忌の欄にも製造・販売中止となった薬物が記載されている。テルフェナジンでは、表3に示すように、先の相互作用に記載した13種類の他に40種類、合計53種類の薬物で記載があることが判明した。これら各々を成分とする薬剤の全添付文書件数とテルフェナジンを禁忌に記載している添付文書件数を調査した結果、差が認められたのはジソピラミドのみであった。同薬物の削除に関する使用上の注意の改訂⁹⁾が既に発出されているため、削除の途上であると考えられた。しかし、記載の多くを占める精神・神経用薬、利尿薬ではまったく削除の動きは認められなかった。

添付文書の禁忌、相互作用の併用禁忌の欄にテルフェナジンを記載している薬物数の最近の推移を図1示す。テルフェナジンは2001年3月に経過措置が終了したが、それ以降、3年間はほとんど変化が無く、2004年7月から調査時点の2005年4月の間に急速に削除されたことが判明した。この間に削除された薬物は禁忌からが11種類、併用禁忌からが10種類で、前者ではアミトリプチン、フルボキサミン、トラセミド以外の8種類が、後者ではフルボキサミン、ジソピラミド以外の8種類が抗菌薬あるいはそれを含むもの

表3. 禁忌欄にテルフェナジンを記載している薬物の記載状況*

薬物名	記載件数/全件数**	薬物名	記載件数/全件数**
アセタゾラミド	2/2	ブロムペリドール	8/8
アゾセミド	3/3	ペルフェナジン	4/4
アモキサピン	1/1	カルピブラミン	2/2
インダパミド	3/3	セチプチリン	2/2
フルフェナジン	5/5	トリフロペラジン	2/2
クロルタリドン	1/1	トリミブラミン	1/1
シサプリド	1/1	プロクロルペラジン	2/2
ジソピラミド	1/21	レボメプロマジン	8/8
ゾテピン	5/5	メチ克蘭	2/2
チミペロン	5/5	メフルシド	4/4
ハロペリドール	19/19	イミプラミン	2/2
トリアムテレン	3/3	クロカブラミン	3/3
トリクロルメチアジド	10/10	クロミブラミン	2/2
ヒドロクロロチアジド	4/4	ドスレピン	2/2
ベンチルヒドロクロロチアジド	2/2	ノルトリプチリン	1/1
クロルプロマジン	9/9	マプロチリン	5/5
ピモジド	1/1	ミアンセリン	1/1
ブメタニド	2/2	モサプラミン	1/1
フロセミド	20/20	ロフェブラミン	1/1
プロブコール	22/22		
プロペリシアジン	2/2	合計	174/194

* 表2の薬物と記載状況は禁忌欄においても同様であるため、本表から省いた。

** 記載件数：各薬物についてテルフェナジンを記載している添付文書件数。

全件数：各薬物についての全添付文書件数。

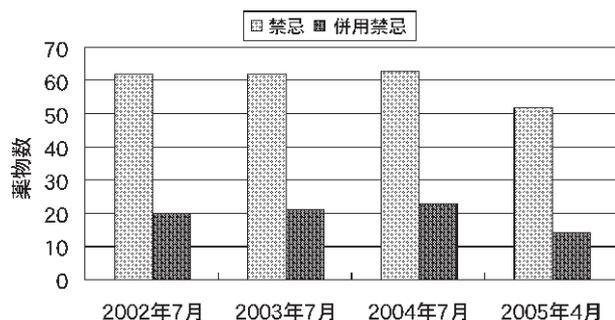


図1. 禁忌、併用禁忌欄におけるテルフェナジン記載薬物数の推移

表4. 製薬企業へのアンケート調査結果

記載している理由	回答件数
・先発品が削除していないため	13
・次回に削除を予定している	7
・海外で使用されているため	6
・類薬への注意喚起のため	1
・各国の規制による記載以外は海外の本社が統一	1
・当局から削除の了解が得られないため	1
・当局からの通知により記載したため	1
・明確な基準が無く、医療機関からのクレームもない	1
削除についての基準は必要か	回答件数
・明確な基準を設けるべき	21
・企業に任せるかたがよい	8
・一律に決めがたいので個々に判断されるべき	3
・国内流通在庫、海外での使用実績から判断する	3
・原則的な基準を設け、例外や詳細は企業に委ねる	1
製薬企業からの意見	回答件数
・相互作用のあるすべての薬物について販売中止などの状況を把握することは難しい	1
・海外での使用実績の把握が難しい	1

であった。

製薬企業へのアンケート調査

製薬企業に対するアンケート調査の結果を表4に示す。テルフェナジンを相互作用の欄に記載することを継続する理由としては、「先発品が削除しないため」が最も多く、次いで「削除を検討中」、「海外で使用されているため」が多かった。その他、少数ながら様々な意見があった。一方、削除の基準の必要性については、「明確な基準が必要」との回答が最も多かったものの、個別の要素もあるため、企業に任せてよいとする意見もかなりあった。

考 察

製造・販売中止薬の記載が継続される要因

1997年3月31日～2004年3月31日までの7年間に製造・販売中止となった薬剤のうち、32種類の薬物が現在でも多数の添付文書の相互作用欄に記載が継続されていることが明らかとなった。このうち併用禁忌への記載が最も多いのはテルフェナジンであり、13種類、50件の添付文書に記載が確認されたが、禁忌の欄への記載は更に多く、53種類、224件の添付文書にのぼった。このように、相互作用の併用禁忌の欄よりも禁忌の欄に多く記載が継続される傾向は、アステミゾールでも認められた（データは示していない）。なお、表1、3の調査時点から約7ヶ月後の2005年12月においてテルフェナジンを禁忌及び併用禁忌の欄に記載している添付文書件数は128（43%減）と9（82%減）に減少した。このように禁忌の欄からの削除が遅いのは、相互作用の欄においては記載すべき薬物の追加などにあわせて削除も行われるため、更新頻度が比較的高いためと推定される。

テルフェナジンの禁忌及び併用禁忌の欄における記載の推移から、これらからの削除が2004年7月以降に急激に起こり、削除された薬物の大部分が抗菌薬であることが判明した。製造・販売中止薬の添付文書からの削除は、後述するように製薬企業の自主改訂に依存している。したがって、この時期における削除の集中は、抗菌薬116種類、626品目の再評価結果の通知¹⁰⁾に基づく多数の添付文書の改訂時期が当局がテルフェナジンの削除を認めた時期に一致したために起こったと推定される。テルフェナジンは2001年3月末に経過措置を終了し、2004年7月～11月に使用上の注意の改訂⁶⁻⁸⁾により抗菌薬の添付文書の併用禁忌及び禁忌の欄から削除された。一方、これより1年後に経過措置が終了したジフルニサルでは、ほぼ同期間を経過した2005年12月現在、禁忌、併用禁忌の欄にこれを記載している薬物数は2002年7月以降、変化が認められない。ジフルニサルを記載している薬物はすべて非ステロイド性消炎・鎮痛剤であり、抗菌薬を含まないことが削除を遅らせている一因と考えられる。

テルフェナジンの併用禁忌への記載に関して認められたイトラコナゾールとフルコナゾールについての動向の差異は、両者ともほぼ同じ時期に後発品が登場しているものの前者では先発品企業の対応が早かったために生じたと思われる。フルコナゾールでも約1年後の2005年8月に使用上の注意の改訂¹¹⁾により削除となり、2005年12月には記載件数は2件のみに減少していることが確認された。

以上のように、製造・販売中止となった薬物が添付文書から削除される速度は、記載している薬物や添付文書の記載箇所により一様ではない。これは、安全性情報に関わる

記載が厚生労働省の指示により行われるのに対して、記載の削除は自主改訂により行われるためであると考えられる。このことは、製薬企業へのアンケート調査により、製造・販売中止薬を添付文書から削除する基準は特に存在せず、当局の了解が得られる時点で自主改訂により削除されることが確認された。当局の了解は、海外での使用状況も考慮されるが、自主回収の場合、一般的には経過措置終了後、製品の使用期限3年を目安に得られると考えられている。なお、アンケートの回答に見られるように、後発医薬品では先発品の動向を見定める傾向が窺えるが、両者間で削除の速度が著しく異なる例は見受けられなかった。

製造・販売中止薬は添付文書から削除すべきか

製造・販売中止となった薬物を経過措置終了後、一定期間を経て添付文書から削除することについては、今一度、議論が必要であるように思われる。テルフェナジンの添付文書からの削除が進行中の本調査の時点でも海外のオンライン販売サイトや南アフリカ¹²⁾など数カ国ではその使用が確認されている。また、これら時間差がある国からの外国人一時滞在者の増加により問題の薬物が国内に持ち込まれる可能性もある。これらの点を考慮し、更には今後、販売される可能性がある類薬への注意喚起のためには、記載の継続が望ましいとも言える。米国処方薬の添付文書情報データベースである RxList に記載の薬物の併用禁忌の欄には“*No longer marketed in the US*”との脚注付きでテルフェナジンが記載されている例が確認され、国内でも一部の添付文書で国内承認整理済¹³⁾、国内未発売¹⁴⁾との表現で記載が継続されている例があった。したがって、このような形で記載を継続することも一方策であると考えられる。

記載を継続する、削除するのいずれにしても、現状の自主改訂に依存する方式では添付文書上、様々な不統一を生じるため、何らかの指針が示されるべきと思われる。

引用文献

- 1) 福沢美佐、原周司、小野信文ら、病院薬局ならびに保険調剤薬局における医薬品情報の収集方法および保管方法に関するアンケート調査、*日本病院薬剤師会雑誌* 1998；**34**：603-6.
- 2) 厚生労働省保険局、*診療報酬情報提供サービス* (<http://202.214.127.148>).
- 3) 医薬品医療機器総合機構、*医薬品医療機器情報提供ホームページ* (<http://www.info.pmda.go.jp/>)
- 4) じほう、日本医療薬医薬品集 DB 2002年7月版、同2003年7月版、同2004年7月版、同2005年4月版.
- 5) 日本製薬団体連合会、*Drug Safety Update* 2004；132：17.

- 6) 日本製薬団体連合会、*Drug Safety Update* 2004；130：21-2.
- 7) 日本製薬団体連合会、*Drug Safety Update* 2004；131：5-6.
- 8) 日本製薬団体連合会、*Drug Safety Update* 2004；134：16-7.
- 9) 日本製薬団体連合会、*Drug Safety Update* 2004；131：10.
- 10) 厚生労働省、*医薬食品局長通知(薬食発第0930002号)* 2004年9月30日.
- 11) 日本製薬団体連合会、*Drug Safety Update* 2005；141：24.
- 12) Malahyde Information System. *South African Electric Package Inserts* (<http://home.intekom.com/pharm/ranbaxy/fendin.html>)
- 13) 中外製薬㈱、*インビラーゼカプセル添付文書*.
- 14) 日本たばこ産業㈱、*ビラセプト錠添付文書*.

一般用医薬品と医療用医薬品の相互作用インターネット閲覧プログラムの開発

宇野可奈子*、高中紘一郎

新潟薬科大学薬学部大学院 毒物学研究室 〒956-8603 新潟県新潟市東島265-1

A Method to Detect Drug-Interaction among Over-The-Counter Drugs and Prescription Drugs

Kanako Uno, Koichiro Takanaka

Niigata University of Pharmacy & Applied Life Sciences

(Received February 17, 2006)
(Accepted June 13, 2006)

Abstract

Objective: Although “self-medication” has been recommended recently, the computerized search system for drug-drug interaction of over-the-counter (OTC) drugs and prescribed drugs is not well accepted yet. Using the simplest computer and database system, we developed a method to find drug-interaction including OTC drugs as well as prescription drug on the Web.

Methods: The ingredients of over 10,000 items of OTC-drugs were corded according to their upper 7 digits of the 12 digits of so called “hot code” on the basis of our previous drug-interaction detecting system for prescribed drugs. Several modifications were required such as metal components in OTC-drugs and some other new components. To find a specific drug-interaction with OTC-drugs and prescription drugs on web system, PHP for programming and MySQL for database were employed using the Macintosh OS X.

Results: The database thus provides the drug-interaction for both OTC-drugs and prescription drugs on this Website within 10 to 20 seconds. The warnings and reasons of drug interaction can be accessed through the internet from “http://202.244.210.68”.

Conclusion: The drug-drug interaction for prescription and OTC-drugs Website has been successfully operated with the simplest operating system, PHP and database programs. We are conducting further studies to include in our program an automatic data renewal system.

Key words: Drug Interactions, PHP, MySQL, Over-the-Counter (OTC) Drugs

1. 緒言

医療における薬剤師の職能の中で求められる重要な役割の一つに、医薬品を患者に投与する際に「複数の医薬品」の投与による「相互作用」の有無の確認がある¹⁾。近年、大規模な病院では、オーダリングシステムの中に相互作用のデータベースが組み込まれ多剤併用のリスクのチェックがなされており、保険調剤薬局においてはレセプトコンピュータにより相互作用のチェックがなされている。さらに、近年はインターネット上でも「相互作用」のチェックが可能となってきている。このように、医療用医薬品の処方間における相互作用のチェックは普及して来たが、同様に医薬品である「一般用医薬品」(OTC)を併用している患者も多くある中で、病院から処方された医薬品と、セルフメディケーションとして購入される医薬品との「飲み合

せ」をチェックする仕組みは限られている²⁻³⁾。

現在、一般用医薬品の相互作用に関するいくつかの書籍が出版されているが⁴⁻⁶⁾、書籍による参照では3つの問題点がある。第一に、一般に書籍では一万品目を越える一般用医薬品のリストアップがなされず、総論的である。第二に、データの更新が難しく、暫くすると陳腐化する。第三に、本を調べると云った作業の煩雑さがある。これらの問題点はウェブによるデータベースを用いることで解決が可能である。

インターネットにこの情報を公開することにより、薬剤師、医師などの医療関係者はもとより一般的な個人がセルフメディケーションとして個人購入した医薬品と医療用医薬品との「飲み合わせ」の検索が可能となると考えた。我々は、医療用医薬品間の相互作用のチェックプログラムを開発し¹⁾、多剤併用時の相互作用を確認出来るシステムとし

て1998年以來「薬の資料室」としてインターネットで「相互作用」のチェックが可能で、且つ「添付文書情報とリンク」がなされたサイトを供与している⁷⁾。そこで、一般用医薬品約10,000品目の中に含まれている医薬品成分に関して、医療用医薬品とみなし、医療用医薬品の添付文書に記載されている相互作用を参照することにより「併用の禁忌」、「併用の注意」を明らかにする事が可能であると考えた。一般用医薬品に含まれる内容の成分を薬価基準コード化し⁸⁾、処方箋に含まれる医療用医薬品の薬価基準のコードに基づく相互作用組み合わせのデータベース化を行った。この手法により、一般用医薬品と医療用医薬品との相互作用がインターネットを介して検索可能なデータベースシステムとして最も簡潔な仕組みとして稼働することが可能となった。

2. 方法

簡潔な仕組みで稼働させる目的とプログラムに汎用性を持たせる目的で、スクリプト言語とデータベースについては、システムを選ばない汎用性のある開発環境とした。現在最も適していると考えられる仕組みは、PHP (PHP: Hypertext Preprocessor) または JavaScript でブラウザのインターフェースを作成し、ボタンクリックにより SQL コマンドを発行させ、データベースプログラムに問い合わせを行い、戻された結果を PHP または JavaScript でブラウザ上に展開して表示する仕組みである。サーバの OS に Linux, Windows Server, Mac OS X などを検討し、比較的簡便にサーバを立ち上げて保守でき、Unix がベースとなっている Mac OS X を用いた。この OS 内には、標準でデータベースサーバを構築する総てのパーツが組み込まれているため、新たにソフトウェアを購入しなくても、ダウンロードしてインストールを行えば、設定の変更のみでデータベースサーバを立ち上げることが可能である。サーバ用ソフトウェア (ウェブサーバ) には、Apache を使い、ブラウザのインターフェース言語として PHP、リレーショナルデータベースとしては MySQL を用いた。

【Apache と PHP の使用】

Apache で PHP を使用するための設定変更は、`/etc/httpd/httpd.conf` のコメントアウトされている下記の行頭の「#」を消すことにより使用可能となる⁹⁾。

```
# LoadModule php4_module libexec/httpd/libphp4.so
# AddModule mod_php4.c
# AddType application/x-httpd-php .php
# AddType application/x-httpd-php-source .phps
```

【MySQL の使用】

MySQL はオープンソースのリレーショナルデータベース管理システムであり、MySQL のウェブサイトからダウ

ンロードしてインストールすることが可能である。MySQL はバージョン 3.0、4.0、4.1、5.0 といった系列があり、当システムの構築にあたっては、MySQL プログラムの安定性と PHP との連携を考慮して ver.4.0 系列を使用した。ダウンロードしたプログラムをインストールすることにより、`usr/local/mysql` のフォルダが作成される。

(1) データベースへの受け渡し

本システムによるデータベース検索の全体構造を図1に示した。(①)PHPによって書かれたプログラムからデータベースであるMySQLに対しSQL文が出されると、(②)受け取ったデータベース側でデータベースエンジンがその命令に基づいて条件に合うデータをデータベースの中から検索・抽出し、(③)結果をPHPプログラムに返し、(④)抽出結果はPHPプログラムによってインターネットのブラウザ上に表示される。

図2にMySQLの内部構造を示した。MySQLの中にテーブル構造があり、データを入力する項目であるフィールドがあり、そのフィールドに個々のレコードが入力される。

(2) データベースの作成

一般用医薬品のデータベース作成に用いた添付文書情報は、セルフメディケーション・データベースセンター (Japan Self-Medication Data-Base: JSM-DB, <http://jsmdb.info/>) よりダウンロードした情報を用いた。このデータベースでは、一般用医薬品及び新指定医薬部外品の JAN コード (EAN、UPC を含む) が付番された商品の商品情報を、流通 EDI (Electronic Data Interchange) での活用及び添付文書情報の検索による利用ができるように作成されており、ダウンロードすることにより約一万品目の添付文書情報が利用可能である。ダウンロードした一般用医薬品の添付文書を基に、一般用医薬品の名称、含まれる成分の名

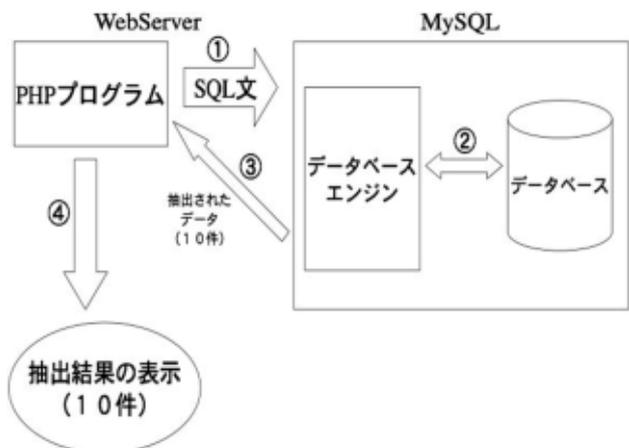


図1. データベース全体構造

称をデータ化する目的で、SuperCard の SuperScript を用いてプログラミングを行い、一般用医薬品の名称とそれに含まれる成分の記載を2つの別フィールドに取り込んだ。これらの成分を医療用医薬品として認識させる目的で医療用医薬品名に対応させて薬価基準収載コードを参照させた。このことにより、一般用医薬品に含まれる成分の中で医療用医薬品である成分を7桁コードとして対応させることが出来た。すなわち、約一万品目の一般用医薬品の中の成分を医療用医薬品のコードとすることが可能となった。一般用医薬品の名称とそれに含まれる成分を CSV ファイルとして書き出した後、MySQL に取り込ませて、otc_db とした。

図3に示すように、作成したデータベースには一般用医薬品のデータベース otc_db と、医療用医薬品のデータベース drugs_db がある。otc_db には、テーブル otc_name として一般用医薬品名・成分名・成分コードが入っている。drugs_db はこれまでに開発してきた医療用医薬品間の相互作用検索用のデータベースであり、その内部には3つのテーブル構造がある。テーブル d_name には医療用医薬品の一般名・商品名・7桁の成分コードが入っており、テ

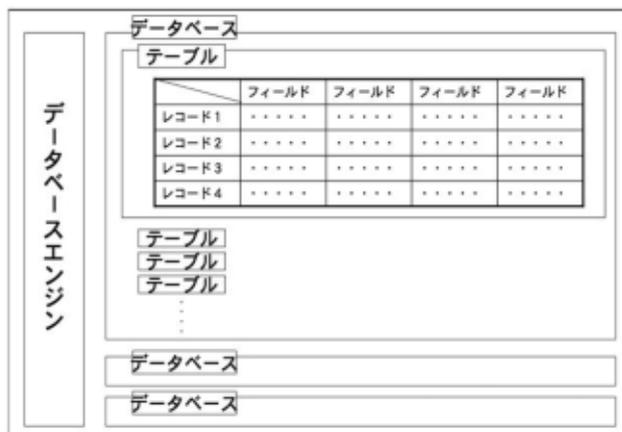


図2. データベース内部構造

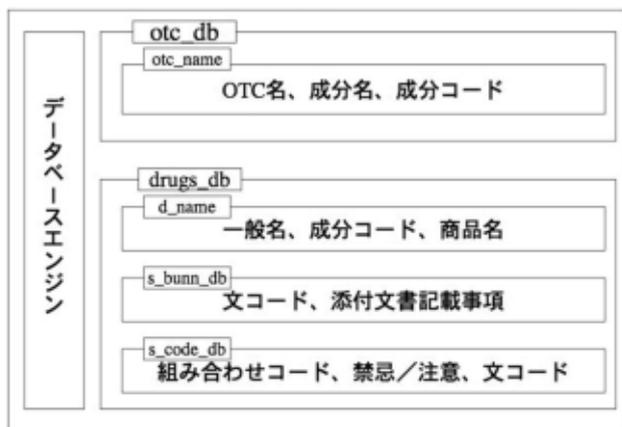


図3. MySQL データベース

ブル s_bunn_db には医療用医薬品の添付文書に記載してある相互作用の説明文書のみが入っており、同文章による記載は2番目以降を削除してまとめた後、文コードとして1から順に番号を振ってある。テーブル s_code_db には相互作用の記載が添付文書にある全ての2医薬品を7桁の成分コードとして組み合わせ、14桁の相互作用組み合わせコードと、その相互作用が禁忌か注意かを表す禁忌/注意コード、その相互作用の説明文書の文コードとして作成されている。また、検索の速度を上げるために、これらのファイルには index ファイルを作成した。

(3) 相互作用検索方法

相互作用検索するためのインターフェースとして、インターネットブラウザ上に表示されるよう PHP と HTML 言語を組み合わせ、図4に示すような検索画面を作成した。検索の流れを図5～図7に示す。図5に示すように検索を行う際には画面上部の一般用医薬品名入力欄に検索対象とする一般用医薬品の名称を入力する。対象が複数ある場合は改行で区切って入力する。①医薬品候補表示ボタンを押すと、入力した一般用医薬品の名称が PHP プログラムに送信され、該当する医薬品が存在するかどうかを SQL 文により otc_db に問い合わせる。図6に示すように検索処理(1)の結果、入力した名称を含む一般用医薬品の候補が一覧表示されるのでその中から該当一般用医薬品の正式名称を選択する。このように2段階に分けて検索する理由は、入力された名称が含まれる一般用医薬品が1つの場合は良いが、一般用医薬品の場合、同じ名称を含むものでも成分が少しずつ異なる様々な種類が存在する場合があります、それらを絞った後に検索しなければ正確な回答が得られないためである。次に図7では画面左下に表示される医療用医薬品入力フィールドに処方箋内容の医薬品名(成分名又は一般名でも可能)を入力する。②相互作用検索ボタンを押すと PHP プログラムから SQL コマンドが送信され、相互作用の検索処理(2)が実行され、ブラウザ上に解答が書き出される。この検索方法において検索処理(1)、(2)と示してある2箇所 PHP と SQL コマンドによる MySQL データベース検索処理が行われている。

(4) 検索処理内容

検索処理(1)では一般用医薬品名入力欄に入力された一般用医薬品の名称を改行ごとに分割し、データベース otc_db のテーブル otc_name に対し、分割された個々の文字列を含む一般用医薬品名を検索、抽出させる SQL コマンドを発行している。この処理の結果、その名称を含む全ての一般用医薬品名が列挙され、検索者がそれらの中から目的とする一般用医薬品の正式名称をラジオボタンで選択することが可能となる。 検索処理(2)では検索者により選択さ



図4. 検索画面トップページ



図7. 医療用医薬品入力画面

医療用医薬品名入力欄に「アイグルコン」と入力し、②相互作用検索ボタンを押す



図5. 一般用医薬品名入力画面

一般用医薬品名入力欄に「イブ」と入力し、①医薬品候補表示ボタンを押す



図8. 相互作用検索結果表示画面

グリベンクラミドとイブプロフェンの相互作用(併用注意)が表示される



図6. OTC 候補一覧画面

表示された一般用医薬品の候補の中から「イブA錠」を選択

れた一般用医薬品の名称を再度データベース otc_db のテーブル otc_name に問い合わせ、該当一般用医薬品に含まれる成分名と7桁の成分コードを得る。また別に入力された医療用医薬品名入力欄の医療用医薬品の名称を改行ごとに分割し、データベース drugs_db のテーブル d_name に対して分割された個々の文字列を一般名又は商品名中に含むレコードを検索、抽出させ、該当医薬品の成分コードを得る。こうして得られた一般用医薬品と医療用医薬品の全ての成分コードを1つずつ順番に組み合わせ、14桁のコードの組み合わせ配列が作られる。この14桁のコードについて、データベース drugs_db のテーブル s_code_db 中の相互作用組み合わせコードを参照し、ヒットしたものについて禁忌/注意コードと文コードが得られる。得られた文コードについてテーブル s_bunn_db を参照し、該当する添付文書の相互作用に関する説明文を得ることができる。これらの

処理により得られた検索結果がブラウザの画面上に表示されることによりインターネットでの一般用医薬品と医療用医薬品の相互作用検索が可能となった。¹⁰⁻¹¹⁾

3. 結果

医療用医薬品の相互作用組み合わせは約 20 万件あり、一般用医薬品 1 剤に含まれる成分は平均 6～7 成分ある。この相互作用組み合わせにおいて、一般用医薬品と医療用医薬品の相互作用を検索するのに PC 上では約 5 秒、インターネット上では約 10 秒以内で検索が可能となり、実用的な相互作用の検索がインターネット上で閲覧可能となった。更に、検索時間は長くなるが多剤での検索も可能である。例えば一般用医薬品 2 剤と医療用医薬品 4 剤の相互作用の検索では PC 上で 20～30 秒で結果が示される。検索ボタンを押すと図 8 のように回答が書き出され、表示画面上方には選択された一般用医薬品の名称と、含まれる成分名が表示される。続いて医療用医薬品の名称が表示され、検索時に商品名で入力されたものについては一般名とともに表示される。罫線の下方からは検索の結果相互作用が知られているものに関して、左の青く書かれた医薬品を基準とし、左の医薬品の添付文書に記載されている文章が表示される。このとき、A-B という組み合わせと B-A という組み合わせを別で表示するように作成した。これは、A の添付文書には B との相互作用の記述があるが B の添付文書中には A との相互作用の記述はない、という例も存在するためである。

4. 考察

データベースを検索するサーバの OS を Linux, Windows Server, Mac OS X の 3 種類について検討したが、メンテナンスの容易さから Mac OS X (Ver.10.3) を用い、プログラミング言語として PHP、データベースとして MySQL を採用することで、システムを選ばないプログラムを開発が可能となった。このデータベースを公開したサーバは、約 6 ヶ月間大過なく安定的に運用されている。データベースを公開する手法としてはこれらの組み合わせが最も簡便で安定した手法であると考えられた。このような組み合わせを用いれば、従来は専門的な業者により高価な仕組みでしか行えなかったリレーショナルデータベースによる複合的な検索を安価に比較的短時間で実現することが可能となった。

データベースのコンテンツを作成する上でいくつかの問題点も明らかとなった。第一に、本システムでは一般用医薬品に含まれる成分を医療用医薬品の成分として相互作用を検索するため、一般用医薬品の成分名と医療用医薬品の名称が一致しないものがいくつかある。例えばグリチルリチンでは、グリチルリチン、グリチルリチン酸、グリチル

レチン酸、グリチルリチン酸カリウム、グリチルリチン酸二カリウム 等と、同一成分を表す表記が何種類もある。これらは医療用医薬品としてのグリチルリチンに総て書き換えた。この他にも一般用医薬品と医療用医薬品と呼称の異なる場合には出来るだけ医療用医薬品に用いられている成分名とした。第二に、一般用医薬品に含まれる金属塩の問題があり、例えば抗生物質には金属塩との相互作用があるため、マグネシウム、カルシウムなどが含まれる一般用医薬品には、これらの金属を別途に手作業で含有成分として登録を行った。また、一般に検索者は、例えば風邪薬として「ベンザ(R)」や「ルル(R)」と云った商品名を想起するが、この商品名に部分一致する一般用医薬品は、各々 27 件と 32 件あり、数多くの一般用医薬品が列挙されるため、どの薬が目的のものか解りかねる様な問題点もある。現在これらを一般用医薬品の添付文書とハイパーリンクさせるように改善を試みている。

本データベースは、(<http://202.244.210.68/>) において公開されている。

引用文献

- 1) 高中紘一郎, 竹野敏彦, 平田憲雄, 処方せん内の医薬品相互作用チェックシステムの構築と運用, *新潟薬科大学研究報告* 1995; 15: 1-7.
- 2) 折井孝男, 相互作用チェック機能を有する市販ソフト(システム)の紹介, *薬局* 1998; 49: 258-270.
- 3) 大嶋耐之, 武井政隆, 毎田千恵子ら, 一般用医薬品医薬情報データベースの構築, *医療薬学* 2004; 30: 730-738.
- 4) 日本医薬情報センター, *一般薬日本医薬品集* (2004-05), じほう, 2003.
- 5) 堀美智子(監修), エス・アイ・シー(編集), *OTCハンドブック* (2004-05), 学術情報センター, 2004.
- 6) 日本大衆薬工業協会, *大衆薬事典* (2004-05), じほう, 2004.
- 7) 薬の資料室, <http://61.193.72.113/>.
- 8) 医療情報システム開発センター(編集), *医療IT化と医薬品コード-医薬品情報の活用支援に向けて*, じほう, 2000.
- 9) 高島優作, *PHP+MySQLで作るWebアプリケーション実践ガイド*, ナツメ出版企画株式会社, 2003: 41.
- 10) 田中ナルミ, *MySQL&PHP Web データベース入門*, ソフトバンクパブリッシング株式会社, 2001.
- 11) 西沢直木, *PHPによるWebアプリケーションスーパーサンプル*, ソフトバンクパブリッシング株式会社, 2002.

カルシウム拮抗薬 Nifedipine 徐放錠の医薬品添付文書における 薬物動態情報に関する研究 —— 先発医薬品と後発医薬品の比較 ——

本間雅士*, 平山武司、高橋賢成、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

Study on the Pharmacokinetic Information Provided in Package Inserts of Generic Sustained release products Containing Nifedipine, Calcium antagonist

Masashi Homma, Takeshi Hirayama, Masaaki Takahashi, Masakazu Kuroyama

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

(Received April 5, 2006)
(Accepted June 12, 2006)

Abstract

Objective: We have studied the pharmacokinetic information provided in package inserts of sustained release products containing nifedipine, a calcium antagonist.

Design: We examined a total of 23 products, 1 original and 22 generic products. The pharmacokinetic parameters (C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, AUC) documented in the package inserts of the products are used in the calculation. The ratio of the parameters of the original product (Op) to those of the generic product (Gp) is expressed as follows: Pharmacokinetic parameter ratio (PPr) = Gp/Op

Results: The following are the results of PPr for the generic products with pharmacokinetic information listed in the package inserts: C_{max} , 1.16 ± 0.23 , $0.93-1.53$ (mean \pm S.D., min-max); t_{max} , 1.12 ± 0.18 , $0.86-1.42$; $t_{1/2}$, 1.39 ± 0.43 , $0.94-2.08$; AUC, 1.19 ± 0.59 , $0.77-1.61$.

Conclusion: Although the equivalence between the original and generic products had already been established, we have found that there are a number of deviations from the acceptable range for bioequivalence, 0.8-1.25, and the result indicates that some of the information on the generic products may cause confusion or misunderstanding.

In conclusion, the package inserts of the generic products should include the name of the brand-name product used in the bioequivalence study, the name of the manufacturing company, and the obtained parameters of the brand-name and generic products. We believe if the above information is documented, it will make the package inserts more useful, helping physicians choose and use sustained release products containing nifedipine.

Key word: calcium antagonist, nifedipine, pharmacokinetic information, generic products, bioequivalence

緒言

後発医薬品は先発医薬品と比較し、生物学的同等性は保証されているが、医薬品情報の充実度が劣ること、さらに後発医薬品間でも製薬企業によりその情報量や品質に差が認められるとする報告がある¹⁾⁻⁶⁾。我々は HMG-CoA 還元酵素阻害薬 pravastatin 後発医薬品において、現状の医薬品添付文書情報では薬物動態に関する情報が不十分であることを既に報告した⁷⁾。今回、臨床上繁用され、多くの製薬企業より後発医薬品が販売されている nifedipine 20 mg 徐放錠について、医薬品添付文書における薬物動態情報を調査

した。さらに生物学的同等性試験の結果が入手可能であったものについては、その薬物動態情報も含めて、後発医薬品の医薬品添付文書における薬物動態情報のあり方について検討した。

方法

1. 対象医薬品

カルシウム拮抗薬 nifedipine 徐放錠の先発医薬品 1 銘柄および後発医薬品 22 銘柄の合計 23 医薬品を対象とした。

2. 調査方法

1) 医薬品添付文書における薬物動態パラメータ記載項目

医薬品添付文書の記載項目である薬物動態の項において、nifedipine 20 mg 徐放錠を経口投与したときの薬物動態パラメータを対象に、最高血中濃度：Cmax、最高血中濃度到達時間：tmax、血中濃度消失半減期： $t_{1/2}$ 、血中濃度-時間曲線下面積：AUC および被験者数について調査した。また、血中濃度-時間曲線の記載の有無についても調査した。

2) 医薬品添付文書等による薬物動態パラメータ比 (PPr)

医薬品添付文書等における各薬物動態パラメータ (Cmax, tmax, $t_{1/2}$, AUC) を用い、先発医薬品の薬物動態パラメータ：Op と後発医薬品の薬物動態パラメータ：Gp との比を医薬品添付文書情報による薬物動態パラメータ比：PPr として次式より算出した。そして、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインによる同等性の許容域である標準製剤値比 0.8~1.25 と比較した。

$$PPr = Gp / Op$$

なお、先発医薬品の医薬品添付文書に tmax および AUC の記載がないため、tmax および AUC の比較にはインタビューフォームに記載されているデータを用いた。これらのデータは PPr の検討に必要であるため用いたが、医薬品添付文書の記載項目数には含めていない。

また、「約」、「概ね」と示されている薬物動態値はその数値を用い、範囲が示されている薬物動態値は中央値を用いた。

3) 生物学的同等性試験における後発医薬品と標準製剤の Cmax および AUC

後発医薬品における生物学的同等性試験の結果を各製薬企業より収集し、各後発医薬品と先発医薬品である標準製剤の Cmax および AUC の母平均の比を算出し、それぞれの PPr と比較した。

結果

1) 医薬品添付文書における薬物動態パラメータ記載項目

対象全 23 医薬品の医薬品添付文書等における薬物動態情報の記載項目およびその内容を Table 1 に示す。先発医薬品の医薬品添付文書には調査した 4 項目のうち Cmax および $t_{1/2}$ の記載があった。一方、後発医薬品 22 銘柄のうち、医薬品添付文書に Cmax の記載があったのは 10 銘柄、tmax は 15 銘柄、 $t_{1/2}$ は 7 銘柄、AUC は 2 銘柄であり、全く記載のない後発医薬品は 7 銘柄あった。nifedipine 徐放錠後発医薬品の医薬品添付文書に記載されている薬物動態パラメータは平均 1.54 ± 1.34 (mean \pm S.D.) 項目であった。

後発医薬品の医薬品添付文書に記載された薬物動態パラメータは銘柄によって被験者の薬剤服用時期にばらつきがあり、統一されていなかった。

2) 医薬品添付文書等による薬物動態パラメータ比 (PPr)

① 最高血中濃度 Cmax より算出した PPr の比較

先発医薬品の Cmax を標準値とし、医薬品添付文書に Cmax の記載があった後発医薬品 10 銘柄の値の比 (PPr) を Fig.1 に示す。後発医薬品の Cmax は医薬品 T が最小値であり先発医薬品に対する比 (PPr) は 0.93、医薬品 Q、R が最大値であり 1.53 であった。後発医薬品 10 銘柄の PPr の平均は 1.16 ± 0.23 (mean \pm S.D.) であった。記載のあった 10 銘柄のうち 3 銘柄の PPr は生物学的同等性の許容域である標準製剤値比 0.8~1.25 から外れていた。

② 最高血中濃度到達時間 tmax より算出した PPr の比較

先発医薬品のインタビューフォームより得た tmax を標準値とし、医薬品添付文書に tmax の記載があった後発医薬品 15 銘柄の tmax 値の比 (PPr) を Fig.2 に示す。後発医薬品の tmax は医薬品 P が最小値であり先発医薬品に対する比 (PPr) は 0.86、医薬品 C、T が最大値であり 1.42、後発医薬品 15 銘柄の平均は 1.12 ± 0.18 (mean \pm S.D.) であった。

③ 血中濃度消失半減期 $t_{1/2}$ より算出した PPr の比較

先発医薬品の $t_{1/2}$ を標準値とし、医薬品添付文書に $t_{1/2}$ の記載があった後発医薬品 7 銘柄の $t_{1/2}$ 値の比 (PPr) を Fig.3 に示す。後発医薬品の $t_{1/2}$ は医薬品 T が最小値であり先発医薬品に対する比 (PPr) は 0.94、医薬品 P が最大値であり 2.08、後発医薬品 7 銘柄の平均は 1.39 ± 0.43 (mean \pm S.D.) であった。

④ 血中濃度-時間曲線下面積 AUC より算出した PPr の比較

先発医薬品のインタビューフォームより得た AUC を標準値とし、医薬品添付文書に AUC の記載があった後発医薬品 2 銘柄の AUC 値の比 (PPr) を Fig.4 に示す。後発医薬品の AUC は医薬品 O が最小値であり先発医薬品に対する比 (PPr) は 0.77、医薬品 S が最大値であり 1.61、後発医薬品 2 銘柄の平均は 1.19 ± 0.59 (mean \pm S.D.) であった。記載のあった 2 銘柄の PPr はいずれも生物学的同等性の許容域である標準製剤値比 0.8~1.25 から外れていた。

3) 生物学的同等性試験における後発医薬品と標準製剤の Cmax および AUC

生物学的同等性試験の情報が入手可能であった後発医薬品と標準製剤の Cmax 値、AUC 値およびその比を Table 2 に示す。

後発医薬品 22 銘柄のうち、生物学的同等性試験の結果が入手できたのは 19 銘柄であった。Cmax の後発医薬品と標準製剤のパラメータの母平均の比は、医薬品 L、U、V が最小値であり 0.94、医薬品 M が最大値であり 1.10、19 銘柄の平均は 0.99 ± 0.04 (mean \pm S.D.) であった。AUC のそれは、医薬品 I が最小値であり 0.91、医薬品 H、S が最大値であり 1.06、19 銘柄の平均は 0.99 ± 0.04 (mean \pm S.D.) で

Table 1 各ニフェジピン徐放錠の医薬品添付文書等に記載された薬物動態情報

対象医薬品	服薬時期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _t (ng・hr/mL) t=AUC 算出時間	t	被験者数	血清中濃度- 時間曲線
先発医薬品	不明	49.8±6.6*	— [2.12]	3.72±0.39	— [416.4]	—	—	○
後発医薬品 A	—	—	—	—	—	—	12	—
B	—	—	—	—	—	—	—	—
C	空腹時	—	3	—	—	—	13	○
D	—	—	—	—	—	—	—	—
E	—	—	—	—	—	—	—	—
F	—	—	—	—	—	—	—	—
G	—	—	—	—	—	—	—	—
H	絶食下	56.6	2.5	—	—	—	14	—
I	絶食時	—	2~3(10 mg p.o.)	—	—	—	—	◎
J	—	—	—	—	—	—	—	—
K	絶食時	—	約2	—	—	—	14	○
L	—	51.5	2.1	6.6	—	—	14	—
M	—	—	約2	—	—	—	14	○
N	食前	約53.6	約2.5	約3.6	—	—	—	—
O	絶食下	48.38	1.92	—	322.14	—	24	—
P	—	54.51	1.83	7.73	—	—	12	—
Q	食後	50.5~102.2	概ね2~3	約4.5	—	—	—	—
R	食後	50.5~102.2	概ね2~3	約4.5	—	—	—	—
S	—	65.9±1.6*	約2.5	—	670.8±12.5*	24	—	—
T	—	46.2	3	約3.5	—	—	—	—
U	—	—	約2	—	—	—	—	○
V	食前	約47.1	約2.9	約5.7	—	—	—	—

—：薬物動態情報の記載なし *：不明 ○：グラフあり (SDorSE の記載なし) ◎：グラフあり (±S.D.)

[] 内はインタビューフォームデータ

注：先発医薬品の医薬品添付文書に tmax および AUC の記載がないため、これらの比較にはインタビューフォームに記載されているデータを用いた。

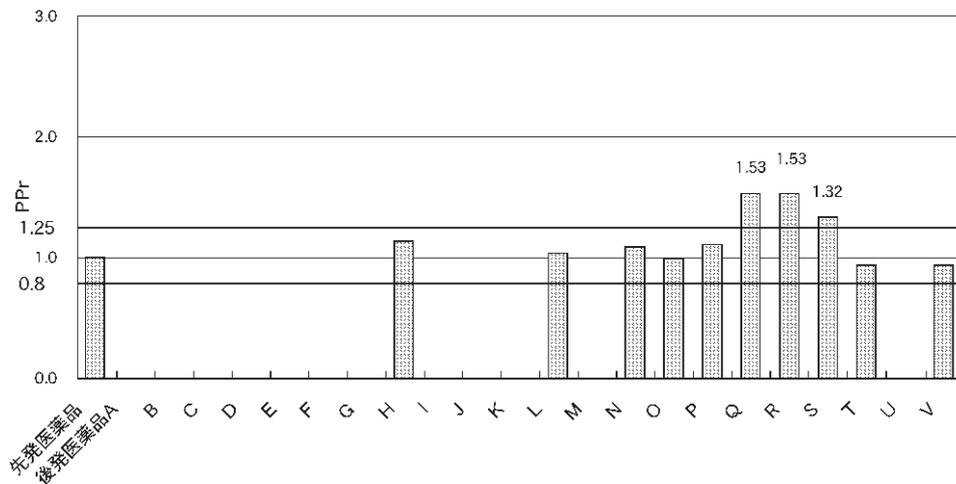


Fig. 1 最高血中濃度 Cmax より算出した PPr の比較

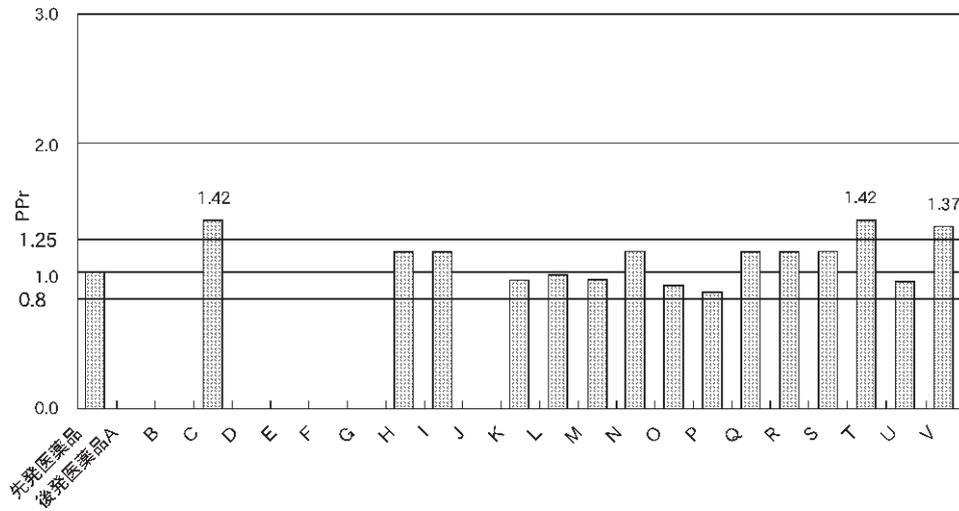


Fig. 2 最高血中濃度到達時間 t_{max} より算出した PPr の比較

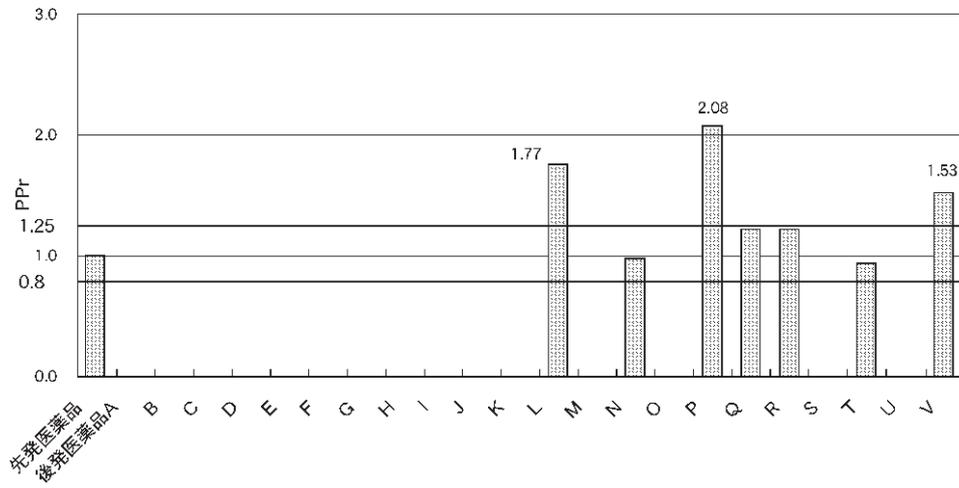


Fig. 3 消失半減期 $t_{1/2}$ より算出した PPr の比較

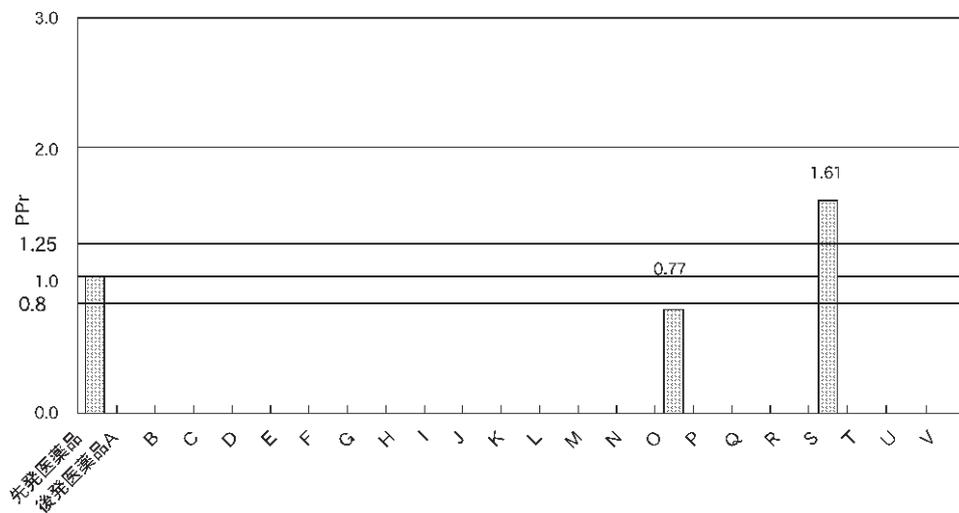


Fig. 4 血中濃度-時間曲線下面積 AUC より算出した PPr の比較

Table 2 各ニフェジピン徐放錠の生物学的同等性試験における薬物動態情報

対象医薬品	服用時期	後発医薬品 (試験製剤)		標準品		AUC 算出時間 被験者数		後発医薬品 標準製剤		PPr	
		Cmax (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	t	n	Cmax	AUC	Cmax	AUC
先発医薬品		—	—	—	—	—	—	—	—	1.00	1.00
後発医薬品 A	空腹時	54.80	—	52.50	—	—	12	1.04	—	—	—
B	空腹時	55.83	547.29	54.42	555.77	24	12	1.03	0.98	—	—
C	空腹時	74.96	435.50	70.72	443.20	—	13	1.09	0.99	—	—
D	食後	84.40	595.60	85.20	616.50	—	16	0.99	0.97	—	—
E	絶食下	50.00	403.50	51.10	409.50	24	14	0.98	0.99	—	—
F	絶食下	50.00	403.50	51.10	409.50	24	14	0.98	0.99	—	—
G	絶食下	50.00	403.50	51.10	409.50	24	14	0.98	0.99	—	—
H	絶食下	63.00	577.10	64.70	544.10	24	14	0.97	1.06	1.14	—
I	絶食時	35.00	258.60	36.40	283.10	—	12	0.96	0.91	—	—
J	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
K	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
L	絶食時	51.50	401.30	54.50	407.00	24	14	0.94	0.99	1.03	—
M	不明	55.70	434.90	50.80	451.80	24	14	1.10	0.96	—	—
N	食前	53.60	354.00	53.10	338.60	—	14	1.01	1.05	1.08	—
O	絶食下	48.38	322.14	50.10	319.80	24	24	0.97	1.01	0.97	0.77
P	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.09	—
Q	空腹時	53.35	421.87	53.62	413.87	24	12	0.99	1.02	1.53	—
R	空腹時	53.35	421.87	53.62	413.87	24	12	0.99	1.02	1.53	—
S	不明	63.00	577.10	64.70	544.10	24	14	0.97	1.06	1.32	1.61
T	不明	51.80	302.80	52.40	321.60	16	14	0.99	0.94	0.93	—
U	絶食時	60.90	417.00	64.60	438.90	—	18	0.94	0.95	—	—
V	食前	47.10	381.00	50.00	401.00	24	14	0.94	0.95	0.95	—

あった。

生物学的同等性試験による後発医薬品と標準製剤の Cmax の比と PPr の比較を Fig.5、AUC の比と PPr の比較を Fig.6 に示す。生物学的同等性試験の情報が入手可能であった後発医薬品 19 銘柄のうち、医薬品添付文書に Cmax、AUC とともに記載があったのは後発医薬品 O、S の 2 銘柄のみであり、残りの 17 銘柄はデータがあるにも関わらず記載はなかった。

後発医薬品と標準製剤のパラメータの母平均の比は生物学的同等性試験の情報が入手可能であった 19 銘柄の後発医薬品すべてにおいて Cmax、AUC とともに生物学的同等性の許容域である標準製剤値比 0.8~1.25 の範囲内であったが、PPr はばらつきが大きく、一部の銘柄において標準製剤値比の許容域を逸脱していた。

考察

カルシウム拮抗薬 nifedipine 20 mg 徐放錠の医薬品添付文書における薬物動態パラメータの記載内容に関する結果から後発医薬品間の記載上において大きな差があることが明らかとなった。すなわち、後発医薬品の医薬品添付文書には、薬物動態情報の記載が全くないものから、先発医薬品よりも多く記載されているもの、先発医薬品にはなかつ

た AUC や血中濃度-時間曲線が記載されているものまであった。

nifedipine 徐放錠の医薬品添付文書における薬物動態パラメータの記載項目は 1.54 ± 1.34 であった。筆者らがすでに報告した HMG-CoA 還元酵素阻害薬 pravastatin 後発医薬品における、その記載項目数は 3.0 ± 1.12 であり、約半分の情報量であった。さらに生物学的同等性の評価に最も重要な AUC の記載があったのは 22 銘柄中 2 銘柄のみであり、pravastatin 後発医薬品の 22 銘柄中 11 銘柄に比べ、明らかに情報量が不足していた。これらの結果より、多くの nifedipine 徐放錠後発医薬品において医薬品添付文書だけでは薬物動態情報に関して十分な情報を得ることができないことが明らかとなった。

しかしながら、nifedipine 徐放錠の後発医薬品の多くは「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」が施行される以前に薬価収載されており、生物学的同等性試験は「生物学的同等性に関する試験基準」(昭和 55 年 5 月 30 日薬審第 718 号；以下、旧ガイドライン)に従って作成されたものである。旧ガイドラインは生物学的同等性試験や溶出試験における規定が明確に示されている新ガイドラインと比べ十分なガイドラインとはいえないが、同等性を比較する上で重要な Cmax や AUC など薬物動態パラメータにつ

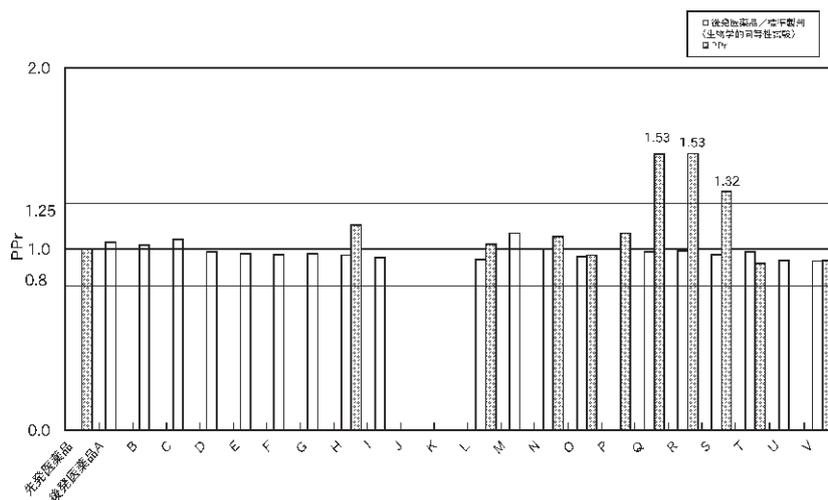


Fig. 5 生物学的同等性試験における後発医薬品と標準製剤のCmaxの母平均の比とPPrの比較

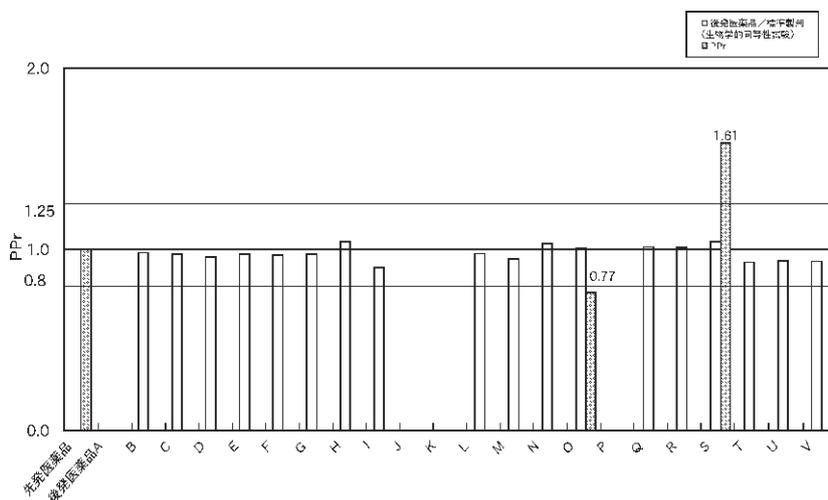


Fig. 6 生物学的同等性試験における後発医薬品と標準製剤のAUCの母平均の比とPPrの比較

いて検討が必要とされている。

現在、後発医薬品の製造承認申請には生物学的同等性に関する資料が必要である。その資料は平成9年12月22日付医薬審第487号により示された「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に沿って作成され、バイオアベイラビリティの比較、すなわち、未変化体または活性代謝物が体循環血中に入る速度と量を標準製剤と比較することにより、生物学的に標準製剤と同等な製剤であることを示すものである。ガイドラインには「生物学的同等の許容域は、AUCおよびCmaxが対数正規分布する場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の比で表すとき0.8~1.25であり、AUCおよびCmaxが正規分布する場合には、試験製剤と標準製剤のパラメータの母平均の差を標準製剤の母平均に対する比として表すとき-0.2~+0.2である」と規定されている。

実際に各後発医薬品の生物学的同等性に関して調査したところ、後発医薬品22銘柄のうち19銘柄において生物学的同等性試験の結果を入手でき、いずれの後発医薬品もCmaxおよびAUCは新ガイドラインにおいて規定されている生物学的同等性の許容域内であることが確認できた。さらに、対象薬剤が徐放製剤であることから、食事の影響やtmax、t1/2、MRT(平均滞留時間)などを比較項目として標準製剤との同等性を検討している後発医薬品もあった。旧ガイドラインでは徐放製剤に対する同等性の検討に対する規定が明確ではないため、その評価方法において医薬品間で差があることはやむを得ないと考える。

また、nifedipine 20 mg 徐放錠後発医薬品は平成9年2月24日付医発第184号厚生省薬務局長通知によって「再評価を受けるべき医薬品」の範囲に含まれており、各銘柄において溶出試験が行われている。nifedipine 20 mg 徐放錠は溶

出試験において30分、60分および1時間の溶出率がそれぞれ20~50%、35~65%および70%以上の時に適合とされている。医療用医薬品品質情報集(オレンジブック)によって、22銘柄すべての後発医薬品は溶出試験に適合していることが確認できた。このように、多くのnifedipine徐放錠後発医薬品において生物学的同等性に関する検討が行われ、承認を受けていることが明らかとなった。

ところが、生物学的同等性の検討において後発医薬品の医薬品添付文書には、標準製剤の薬物動態パラメータの記載はなく、医薬品添付文書情報のみではその同等性の確認は不可能であった。

そこで先発医薬品における医薬品添付文書(またはインタビューフォーム)情報を標準製剤のパラメータに代替し、単純に先発医薬品に対する後発医薬品のパラメータ比(PPr)を用い評価を試みたところ、Cmaxは0.93~1.53、Tmaxは0.86~1.42、 $t_{1/2}$ は0.94~2.08、AUCは0.77~1.61であり、製品間において各薬物動態パラメータの値に大きな幅が認められ、生物学的同等の許容域である0.8~1.25を逸脱する例が多くあった。

これらのPPrの幅について検討するため、生物学的同等性試験より得られた各後発医薬品のCmaxとAUCの相関性を確認した。その結果、回帰直線 $y=6.39Cmax+69.67$ 、相関係数 $r=0.85$ と高い相関が認められ、血中濃度の消失速度の問題ではないことが明らかとなった。また、各後発医薬品のCmaxは標準偏差の値が大きく、同一医薬品間においても大きな幅が認められている。

これらより、今回認められたCmaxおよびAUCのPPrの幅は、各nifedipine徐放錠後発医薬品間の製剤学的な違いではなく、各試験のプロトコルや被験者群の違いからCmaxの差が生じたものと考えられる。すなわち、分布容積やバイオアベイラビリティ量である吸収率、初回通過効果率の被験者群の違い、さらには遺伝子多型⁹⁾などによるものと推測され、今後解明すべき課題である。

Table 1とTable 2では表記されている薬物動態値が異なる部分も散見されるが、これは医薬品添付文書に記載された薬物動態情報が、必ずしも生物学的同等性試験の結果を用いているわけではないことを示している。つまり、医薬品添付文書に記載されている薬物動態情報の試験条件は各後発医薬品間で統一されていないことが明らかとなった。

以上の検討より、現状のnifedipine徐放錠後発医薬品の医薬品添付文書における薬物動態情報では、実際には先発医薬品とCmaxの値は同等であるにも関わらず、一部の製剤において高い血中濃度が得られるものと誤解する可能性があり、後発医薬品の薬物動態のパラメータだけを記載することは、むしろ混乱を招く原因になると考える。このような誤解や混乱を避けるには、医薬品添付文書における薬

物動態情報に関して更に記載を充実させる必要があると考える。特に生物学的同等性試験を実施している後発医薬品においては、試験で用いた標準製剤名、製薬企業名、得られた標準製剤および後発医薬品の薬物動態パラメータを医薬品添付文書に記載することを希望する。これは標準製剤との同等性を示すために必要である。これらの情報の記載によって、後発医薬品の薬物動態パラメータに関する誤解を招く可能性がなくなり、さらに後発医薬品間の比較も可能となるなど、医療現場でのnifedipine徐放錠剤の選択およびその使用に際し、より有用な医薬品添付文書になるものとする。

引用文献

- 1) 飯嶋久志, 亀井美和子, 小清水敏昌ら, HMG-CoA還元酵素阻害薬におけるジェネリック医薬品の情報量の評価, 医療薬学, 2004, 30, 173-179.
- 2) 飯嶋久志, 黒崎照代, 亀井美和子ら, ジェネリック医薬品の医薬品情報量を観点とした価値評価(第2報), 医療品情報学, 2003, 5, 33-34.
- 3) 飯嶋久志, 黒崎照代, 亀井美和子ら, ジェネリック医薬品の医薬品情報評価の必要度係数算出, 薬学雑誌, 2003, 123, 1039-1047.
- 4) 廣谷芳彦, 田中一彦, ジェネリック医薬品の品質・安定性, 薬局, 2004, 55, 2859-2866.
- 5) 小野田学時, 増田寛樹, 佐藤博, ジェネリック医薬品の生物学的同等性, 薬局 2004, 55, 2867-2875.
- 6) 後藤伸之, 政田幹夫, 後発医薬品の現状と将来, 医学のあゆみ, 2004, 210, 117-120.
- 7) 平山武司, 常田愛子, 黒山政一ら, HMG-CoA還元酵素阻害薬 pravastatin sodium 後発医薬品の医薬品添付文書における薬物動態情報のあり方に関する研究, 医療薬学, 2004, 30, 770-776.
- 8) 澤田康文“薬物動態・作用と遺伝子多型”, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2001, pp.158-171.

Reformation of MR (Medical Representative) Pharmaceutical Education and the Information Providing System to Expand the Level of Drug Information and Communication

Hiroshi Yoshihara*, Tomoya Sakurada, Nobunori Satoh, Shiro Ueda

Department of Drug Information and Communication, Graduate School of Pharmaceutical Science, Chiba University

(Received January 31, 2006)
(Accepted May 29, 2006)

Abstract

According to a recent survey, "Referring to MR explanation" was ranked No.1 in the motivation of medical doctors to prescribe medicine, emphasizing the importance of MR pharmaceutical education. One of the authors has been engaged in MR pharmaceutical education for many years in a pharmaceutical corporation, and has struggled with the challenge to develop new systems and methods. It is debatable whether these efforts bore fruit or not, but according to another survey asking for the image of the pharmaceutical corporation, the company where he worked was ranked No.1, even in the items asking scientific responses of MR based on the evaluations of medical doctors. This might serve as key evidence calling for the reformation of MR pharmaceutical education and the information providing system. This paper describes the reformation of MR pharmaceutical education and the information providing system in the pharmaceutical company, and examines the results.

Key words: MR pharmaceutical education, information providing system, reformation, corporate education, pharmaceutical company

INTRODUCTION

In the past there had been surveys inquiring about the motivation to prescribe medicine in the medical profession. In the latter half of the 1970's, one of the authors saw the first survey, soon after being in charge of MR pharmaceutical education. It was a relatively old survey, so the author cannot recall the details, but it is clear that the "Big Three", "Referring to medical literature", "Referring to medical conference", and "Referring to medical specialists" were highly ranked. On the other hand, "Referring to MR explanation" was ranked low.

Recently, a new survey, the "New Drug Name Recognition Survey" was carried out by Medical Tribune Ltd¹⁾, and showed that "Referring to MR explanation" was ranked No.1 by a wide margin (Table 1); this was an idealistic result from the view point of drug information and communication.

Seriously considering the results, the authors noticed that, currently there is no other means in order to promote products, except for "sincere explanation" by MR. The enactment of the Education and Training Regulation by JPMA (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association), the Fair Competitive Trade Regulation and the implemen-

tation of the MR Certifying Examination System might accelerate this trend. If the MR explanation seriously reflects the prescribing motivation of practitioners, the importance of MR pharmaceutical education must be increasingly emphasized. We have now come to the era, when raising the level of drug information and communication is equal to raising the level of MR pharmaceutical education.

Being back in 1980 when one of the above rules, the Education and Training Regulation by JPMA was enacted²⁾, the format of MR pharmaceutical education dramatically changed. Prior to that, delivery of the Booklet, which described new data of products and discussed topics concerning the main products, were the primary means to educate MR in TAKEDA where one of the authors worked. The representatives had to study the Booklet based on their own judgment and the result depended on their self-learning, even though the problem of "information overload" raised up, being considered as a new crisis, and MR were overwhelmed with the huge volume of the Booklet.

Enactment of the new regulation created a new environment, where MR were required to study 100 hours/year. They needed textbooks at their study meetings, therefore the Booklet, which had been considered as a pharmaceutical

Table 1. Motivation to prescribe medicine (Medical Tribune)¹⁾

	The whole (N=416)	Practitioner (N=206)	Employee Dr (N=210)
Referring to MR explanation	79.1%(329)	84.5%(174)	73.8%(155)
Referring to medical paper, journal, literature	54.3%(226)	47.1%(97)	61.4%(129)
Referring to lecture, symposium	46.6%(194)	42.2%(87)	51.0%(107)
Referring to pamphlets of pharmaceutical co.	30.3%(126)	31.6%(65)	29.0%(61)
Referring to experience of other doctors	26.2%(109)	18.9%(39)	33.3%(70)
Referring to salesmen's explanation of wholesale	25.7%(107)	44.7%(92)	7.1%(15)
Referring to advertisement in paper, journal	19.7%(82)	19.0%(41)	19.5%(41)
Referring to direct mail	3.8%(16)	5.3%(11)	2.4%(5)
Others	3.4%(14)	3.4%(7)	3.3%(7)

Period: December 2~27, 2002

Object: Responses from among 2000(1000 practitioners, 1000 employee doctors) randomly selected doctors

information medium, began to be used as a textbook. At this point, the characteristic of the Booklet changed from a pharmaceutical information medium into a textbook used in the study meetings. Since it was considered as an "information medium", it became desirable to have it contain a wide range of information. However, if it were to be used as a textbook, it was desirable for it to be brief and intelligible.

Therefore, the extent of the content of the Booklet and the way to inform and educate MR became controversial.

IDEA for SOLUTION

The 18th meeting of Japan Association of Medical Education was held in Izumo city in Shimane Prefecture, July 25-26, 1986, where the reformation of medical education was seriously discussed. In the past, medicine was not as advanced as today and there was a limited amount of information to learn, thus students concentrated on learning whole textbooks and memorizing them. Such an education system was considered acceptable and sufficient. But, as medical advancement rapidly progressed, the amount of necessary medical knowledge increased exponentially. Currently, students must learn a vast array of information; this situation has been termed "Knowledge Crisis".

It was clear that the length of medical education could not be extended, so it became increasingly difficult to complete one's education by the previous methods. The following idea was proposed in order to deal with this difficult situation: at college, students should concentrate on developing judgment and application ability, not pure memorization. A new system would be devised, where a wide range of knowledge would be supplied as a database

and students could obtain the required information any-time. Students, who developed judgment and application ability, would be able to deal with the theme in assumed situations, getting required information via database.

The author, who had become increasingly concerned about MR pharmaceutical education, was enthused by the proposed changes for medical education and became enlightened about the advancement of MR education. We could apply this same idea to MR pharmaceutical education. At the study meetings held in business offices, we would concentrate on developing judgment and application ability. Additionally, we would build a new database system, where the input of information was continuously operated, and MR could obtain any required and promotional information from the database. If the system would be built sufficiently, we could resolve the situation of the so-called "knowledge crisis", and greatly improve pharmaceutical education and drug information, as well as the communication level.

IMPLEMENTATION

1. Construction of Database

1) Process of the Building of a New Database: First generation

As a coincidence, a plan came up to build a new database which could be used by MR. We envisioned future circumstances where MR could obtain necessary information from database by themselves, and therefore the new project was formed to build a new database. The author had the opportunity to take part in the project team. It took about one year to create a framework and construct the database for MR. The representatives were provided with valuable

suggestions on how to compete with the rivals by using the new database, where sales and superior points were provided for each main product. But, from the viewpoint of content and function, it was still undergoing development and the goal of reformation was still distant. However, we found it meaningful because the database for MR was really established as the first step.

2) New Database for MR: Second generation

In the latter half of the 1990's, LAN (local area network) was installed in the office, and each MR was provided a portable personal computer (PC), which was highlighted as a new information-providing tool. The infrastructure was re-arranged, and it was an opportune time to establish a new database. We examined the First-generation database again and worked on development of the content and function to apply mobilization. The goal was to build a new system where the MR could not only access required information but also present it to his or her medical staff. We intended to cover all of the main basic and clinical data of our products, various topics and news discussed in meetings of the Medical Association. Step by step, we inputted existing data in the first step, later unveiled data summarizing original literatures in the format of the computer software "Microsoft Power Point" and constructed promotional stories, to show the profile of each main product.

It took several years to complete the first stage, and it developed as we had imaged earlier to become a new promotional weapon used in the preparation of daily activity and in presentations. Of course, we modified it based on comments and feedback from MR.

3) Advanced Database for MR: Third generation

In the pharmaceutical information service division, handling inquiries is vital. We had been making Q&A cards to make the business more efficient. At first, we accumulated them as paper cards, but as the number of cards increased, this process became too time-consuming. The next task was to create a Q&A database. We started to input important and repeated Q&A in the head office and branch offices, considered that it would be available to MR in the future.

After several years, the number of Q&A reached 10,000, and we thought we were close to reaching our goal because we realized that the odds to hit fitted Q&A was about eighty percent. That was why we combined both the databases in

order to open the Q&A database for MR.

In the past, MR typically consulted the information service section to try to solve scientific problems. But recently the action pattern of MR has drastically changed; MR have developed the habit of directly accessing the database.

In this third generation, the relevance of the database has increased dramatically, being equal to man power.

2. Reformation of MR Education Technique

1) Restudy of MR Education Technique

Based on to the idea discussed in the meeting of Japan Association of Medical Education mentioned earlier, it seemed that another key for solution of the "knowledge crisis" was education technique.

MR education is divided into two types; one is training for new MR, and the other is continuous training for engaged MR. In continuous MR education, instructors in the area information service section go to the business office to lead the study meetings. The success of MR education largely depends on the quality of instructors, so we have to make every effort to raise the level of the instructors.

Meanwhile, we hit upon an idea "satellite broadcasting system". It is a system already adopted in preparatory schools, where popular instructors give a lecture at a central school, and the scene is broadcasted to the regional schools. This system is known to provide very powerful and positive results. We discussed whether we would introduce satellite broadcasting system into MR education. But, in the system, one-way communication was suggested as a weak point where MR could not ask any questions. At preparatory school, students are rather uniform and highly motivated. So, if the lecture is powerful, one way communication is not a problem. But it is rather different in MR education where the intelligence level, needed information, and motivations are different. This was the reason we suspended the introduction of a satellite broadcasting system.

2) Introduction of TV Conference System

Another new system we examined next was the TV conference system which provided a two-way communication channel, where MR could ask questions. But the quality of the picture was inferior to satellite TV, and that made us hesitant about introducing this system. Later however we learned that the picture would be clearer with the coming introduction of optical fiber cable, and that news encouraged us to introduce a TV conference system.

We started the new MR education by way of TV conference system, connecting business offices right after 2000. But we could hardly say it was a great success. The TV conference system did not accomplish what we had imagined. Consulting with NTT, we resolved problems one by one, and it took almost one year before it could be carried out smoothly.

In the second year, the TV conference system was on track, and it was admired by MR. The largest merit of the TV conference system is that the most knowledgeable instructor appears on screen and gives the best and most powerful lecture, keeping to the point. Furthermore, in this system, we can rapidly inform MR, which leads to simultaneous information activity by MR. It became clear that the TV conference system was more useful than expected.

EVALUATION and EXAMINATION

1. Evaluation of Database

The differences among the generations from the view point of content and function & usability could be summarized in Table 2. The content had been more and more completed, and the function & usability had been enriched from the first generation up to the third generation.

We evaluated the utility of the database by following the portion of MR who used it at least once in a month and voices appeared in the outdoor-activity reports. The portion was rather low (20~30%) in the first generation, but it had been surging steadily upward to the second and the

third generation where the statistic became 70~80%.

2. Evaluation of TV Conference System in MR Education

When one year had passed from the introduction of the TV conference system, we sent out a brief questionnaire asking several questions to all MR to determine whether or not we should continue with the new education system. In response to the question of whether they made progress with this system, 70% of MR replied "YES" (Figure 1). We examined the reasons why the others replied "NO" and those problems we thought we could overcome, which led to the conclusion that we will continue.

3. Total Evaluation of Reformation in Pharmaceutical Education and the Information Providing System

The reformation in pharmaceutical education and the information providing system might produce good results, but it is difficult to evaluate precisely. Recently, there have been some surveys which ask about the image of the pharmaceutical company; from such surveys we can speculate the result. Table 3 is one of the surveys conducted by Nikkei BP, Ltd³⁾. on January-February 2003, where TAKEDA is ranked No.1 in every item. When we look into this survey, the key seems to be the following two items "providing information" and "answering the doctors' needs" which we thought worthy to evaluate our reformation. They would be considered as the reflection of both Pharmaceutical Education and the Information Providing System.

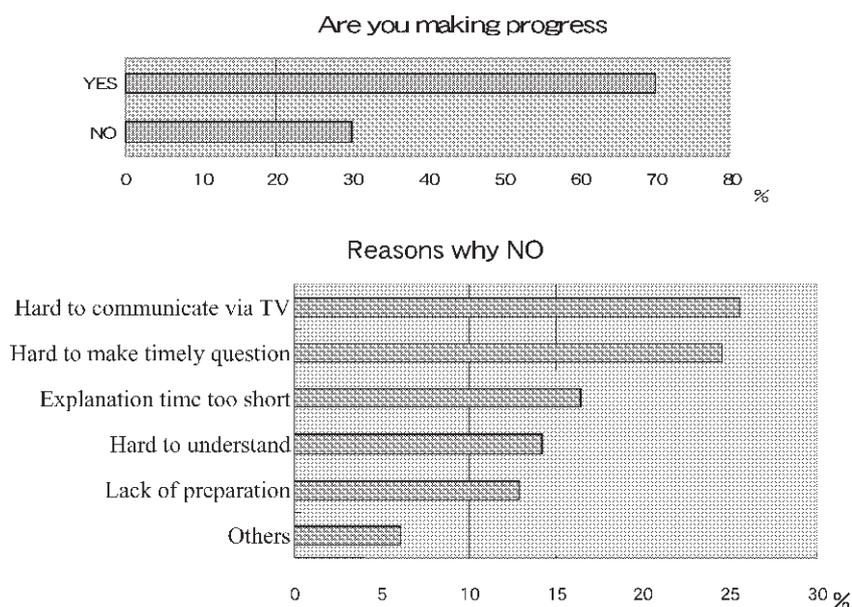


Figure 1. Questionnaires on a study meeting via TV conference system

Table 2. Development of the Database for MR

	First generation	Second generation	Third generation
Content	• Selling points for main products against rival products	• Main basic and clinical data of main products • Topics around main products	• Main basic and clinical data of main products • Topics around main product • Q&A cards
Function & Usability	• Available only through desk top computers in the office	• Available inside and outside the office • Available for presentation in front of medical staff	• Available inside and outside the office • Available for presentation in front of medical staff • Available to deal with inquiries about all products
Rate of Use*	• 20~30%	• 30% → 70%	• 70~80%

* Portion of MR who use at least once in a month

Table 3. A survey of the image of pharmaceutical companies

(Nikkei BP)

Rank	Nice Business	Power of Tech.,Devel.	Power of Inform.act.	Respond to Dr's needs	Enthusiasm in action
1	Takeda	Takeda	Takeda	Takeda	Takeda
2	A	A	B	C	C
3	B	E	C	F	A
4	C	D	F	B	G
5	D	B	A	D	B

Period: January~February 2003,

Object: 2809 responses from among 10000 randomly selected doctors, readers of NIKKEI Medical Journal
(Private document provided by Nikkei BP, Ltd.)

Of course, there would be other factors to reflect the image of the pharmaceutical company; on top of that, size of company, following quality of MR, character of products and so on. But in old times, TAKEDA could not get No. 1 position, in spite of the size of the company, the promising products in the market, and the enthusiasm of MR. Considering these points, it could be highly evaluated that TAKEDA obtained the No.1 ranking on the items of providing information and answering the doctors' needs.

CONCLUSION

The authors described the reformation in pharmaceutical education and the information providing system in TAKEDA over time and examined the results from the survey. Recently, "Referring to MR explanation" has been ranked the No.1 reason in the motivation to prescribe medicine, and it implies the great importance of MR pharmaceutical education. We hope for further reformation not only in TAKEDA but also in other pharmaceutical corporations to improve drug information and communication, with continuous monitoring of this change within the profession.

Reference

1. Medical Tribune Ltd.: New drug name recognition survey report, January 2004 (in Japanese)
2. Toshihiko Hirabayashi: *Current Concepts in Infectious Diseases* 1999; **18**(4) : 18-9 (in Japanese)
3. Nikkei BP : Report of the Survey "Image of Pharmaceutical Company", January-February 2003 (Private document) (in Japanese)

服薬ノンコンプライアンス時の薬剤師の対応に関する実状と問題点

久澄 礼子¹⁾、大谷 壽一²⁾、三木 晶子²⁾、堀 里子²⁾、澤田 康文^{*2,3)}

- ¹⁾ 九州大学大学院薬学研究院薬剤学分野 福岡県福岡市東区馬出3-1-1
²⁾ 東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座 東京都文京区本郷7-3-1
³⁾ 東京大学大学院情報学環・学際情報学府 東京都文京区本郷7-3-1

Pharmacist Questionnaire on Pharmaceutical Response to Patients' Poor Compliance

Ayako Hisazumi¹, Hisakazu Ohtani², Akiko Miki², Satoko Hori², Yasufumi Sawada^{* 2,3}
Department of Medico-Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University¹
Laboratory of Drug Informatics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences² and
Interfaculty Initiative in Information Studies Graduate School of Interdisciplinary Information Studies³, The University of Tokyo

(Received December 16, 2005)
(Accepted March 27, 2006)

Abstract

Objectives: Patients often fail to take their medicine as instructed. Although pharmacists are required to plan an appropriate dosage regimen after occurrence of poor compliance by patients, few reports describe what actions pharmacists actually take. We aimed to investigate the pharmacists' response to poor compliance by patients.

Methods: We sent a questionnaire on pharmaceutical care after poor compliance to pharmacists by e-mail, and received responses from a total of 312 pharmacists.

Results: The results show that 49.7% of pharmacists instructed patients to continue their medication on the regular dosage regimen from the next dose, and that 65.4% of pharmacists considered it would be preferable to modify the dosage regimen based on pharmacokinetics and pharmacodynamics after poor compliance, while only 2.6% of pharmacists believed it would be practically feasible to do so.

Conclusion: Nearly two-thirds of pharmacists thought that a computer-aided system to adjust the dosage regimen after poor compliance would be useful.

Key words: compliance, pharmacokinetics, Pharmaceutical response, questionnaire, dosage regimen

緒言

薬物治療においては、患者が処方された薬剤を処方どおりに服用することが基本である。しかし実際には、様々な要因によって、患者はのみ忘れや過剰服用などのノンコンプライアンスを起こすことがある。これまでのコンプライアンスに関する研究において患者側の立場から、1日の投与回数が少ない方がコンプライアンス率が高いこと¹⁾、あるいは局所疾患において自己判断による中止が多いこと²⁾などが報告されている。また患者のコンプライアンス率は、患者の年齢、性別、教育レベルなどの患者背景、処方薬剤数、服用回数、副作用経験などの治療上の背景が関係していると報告されている³⁾。そしてコンプライアンス率は、患者の家族や介護者の協力があつたとしても約70%であつた^{4,5)}と報告され、多くのノンコンプライアンス症例が存在すると推察される。

医師、薬剤師をはじめとする医療スタッフはそれぞれの立場で、患者により効果的で、より副作用の少ない治療を提供することが望まれる。薬剤師は、患者がのみ忘れたのであれば、気づいた時点でどれだけの量を服用し、いつから処方どおりの服用を再開できるのか、あるいは患者が過剰服用したのであれば、どのくらいの時間でその影響が消失するのかなど、必要に応じて処方医と協議して、患者へ情報提供することが望まれる。この際、次回の服用時刻、服用量を根拠をもって明確に提示するためには、患者が処方どおりに服用を継続したときと、のみ損なつたときとの血中濃度推移や薬効推移をシミュレーションにより比較し検討することが望まれる。

しかし実務上、薬剤師がどのような対応をすべきであると考えており、それを実行する上で、どのような問題点があるのかについては明らかではない。そこで本研究においては、患者のノンコンプライアンスへの対応に関して、薬

剤師の意識と実際の対応を把握するためにアンケート調査を実施した。

方法

1. 調査対象

我々はこれまでに、医療事故に至らなかったインシデンスである「ヒヤリハット事例」や、薬剤師が実際に処方ミスや投薬ミスを阻止した事例である「処方チェック事例」などを収集し、それらの事例に詳細な検討・解説を加え、インターネットを介して情報提供する、薬剤師間情報交換・研修システム (i-Phiss : Internet-based Pharmacist's Information Sharing System) を構築し運用している⁶⁾。本研究においては、平成 17 年 7 月において、i-Phiss に登録していた薬剤師 4,106 名をアンケートの調査対象とした。

2. 調査方法

調査対象薬剤師に対して、Fig.1 に示すアンケートを電子メールにより配信した。アンケート項目は、ノンコンプライアンス症例の経験の有無および対処法提示の経験の有無、患者のノンコンプライアンス時に薬剤師が対処法を決定する際の問題点およびその問題点を解決するための要望とした。また、患者のノンコンプライアンス症例を経験し、その後の対処法提示を経験した薬剤師には、どのようにして対処法を決定したか、提示した対処法に対する自己評価はどうかについても設問を設定した。なお、対象患者については、外来患者と入院患者で区別しなかった。アンケートは、多岐選択式および記述式による回答とし、返信メールとして回収した。

結果

アンケートを配信した 4,106 名のうち 312 名から回答を得た (回収率 7.6%)。回答を得た薬剤師の勤務先は、開局 (地域) 薬局が 218 名 (69.9%)、病院薬剤部 (薬剤科・薬局) が 77 名 (24.7%)、診療所が 14 名 (4.5%)、その他の医療機関が 3 名 (1.0%) であった。また、99.0% (309 名) の薬剤師がこれまでに患者のノンコンプライアンス症例を経験しており、そのうち 75.7% (234 名) の薬剤師が患者にノンコンプライアンス後の対処法を提示した経験があると回答した。

Fig.2 は、患者に対処法を提示した経験がある薬剤師 (n=234) が、どのようにして対処法を決定したか (複数回答) の回答を示す。「次回から処方どおり服用するように指示した」を 146 名 (62.4%)、「半減期などから判断して指示した」を 131 名 (56.0%)、「医師に問い合わせた」を 80 名 (34.2%) が選択した。また、「薬物動態シミュレーション等により血中濃度または薬効の経時変化を計算して指示した」は 6 名 (2.6%) のみが選択した。患者のノンコンプ

ライアンス後の対処法として、次回の投与時刻、投与量を適切に提示するために、半減期などを考慮するのみでなく、薬物動態シミュレーション等による投与設計で対応をした薬剤師は、非常に少なかった。

薬物動態シミュレーション等による投与設計で対応をした薬剤師 (n=6) においては、「適切だった」が 5 名、「わからない」が 1 名であった。一方、薬物動態シミュレーション等による投与設計で対応をしなかった薬剤師 (n=228) において、患者に提示した対処法についての自己評価は、「適切だった」が 131 名 (57.5%)、「不適切だった」が 12 名 (5.3%)、「わからない」が 76 名 (33.3%) であった。自己評価の理由については、「適切だった」とした理由は、『添付文書や服薬指導関連の書籍を参考とした』『薬物動態シミュレーション等による対応をすべきと考えたが、時間がかかるため別の最善な方法で対処した』などであった。「不適切だった」とした理由は、『半減期を考えるべきであったが判断できなかった』『根拠がないので不適切とは思いますが、適切な回答を得る手段がわからなかった』などであった。「わからない」とした理由は、『服用回数、徐放性製剤の特性などを考慮したが、適切だったかどうかわからない』『薬物動態シミュレーション等による対応をすべきと考えたが、具体的な方法がわからず、服薬指導関連の書籍を参考として、次回から処方どおり服用といった一般的な回答をしたが、患者にとって最善だったかどうかわからない』などであった。

Table 1. は、対処法を決定する際の問題点 (複数回答) の回答を示す。薬物動態シミュレーション等による投与設計で対応をした薬剤師は、「添付文書・くすりのしおり等に対処法の詳細が記載されていなかった」「薬物動態シミュレーション等により対処すれば良いと考えたが、具体的な方法がわからなかった」「薬物動態シミュレーション等により計算を行い対処法を指示したが、時間がかかった」をそれぞれ 2 名が選択した。一方、薬物動態シミュレーション等による投与設計で対応をしなかった薬剤師は、「添付文書・くすりのしおり等に対処法の詳細が記載されてなかった」を 105 名 (46.1%)、「薬物動態シミュレーション等により対処すれば良いと考えたが、具体的な方法がわからなかった」を 124 名 (54.4%)、「薬物動態シミュレーション等により計算を行い対処法を指示したが、時間がかかった」を 25 名 (11.0%) が選択した。アンケート回答者全体においては、「薬物動態シミュレーション等により対処すれば良いと考えたが、具体的な方法がわからなかった」を 155 名 (49.7%) が選択した。

Table 2. は、対処法を決定する際の問題点を解決するための要望 (複数回答) の回答を示す。薬物動態シミュレーション等による投与設計で対応をした薬剤師は、「添付文書・くすりのしおり等に対処法を詳細に記載してほしい」

<患者の服薬ノンコンプライアンス時の薬剤師の対応に関するアンケート>

Q.1

あなたの勤務先はどのような医療機関ですか？

該当する () 内に○をつけてください

- () 開局 (地域) 薬局
- () 病院薬剤部 (薬剤科・薬局)
- () 診療所
- () その他の医療機関

Q.2

患者さまが薬のみ忘れたり、のみ過ぎたりといった服薬ノンコンプライアンスの症例を経験されたことがありますか？

該当する () 内に○をつけてください

- () 対処法について患者さまから相談されたことがある
- () 対処法について患者さまから相談されたことはないが、服薬ノンコンプライアンスの症例を経験したことがある (→ Q.5へ)
- () ない (→ Q.5へ)

Q.3

服薬ノンコンプライアンス後の投与スケジュールは、どのようにして決定し、対応されましたか？

該当する () 内に○をつけてください【複数回答可】

- () 次回から処方どおりに服用するように指示した
- () 半減期などから判断して次回以降の服用を具体的に指示した
- () 製薬会社に対処法を問い合わせた
- () 薬物動態シミュレーション等により血中濃度または薬効の経時変化を計算して、その後の投与スケジュールを指示した
- () 医師に問い合わせた
- () その他
具体的に記入してください ()

Q.4

Q.3で選択した対応は適切であったと思いますか？ 該当する () 内に○をつけてください

またその理由を記入してください

- () 適切だった
- () 不適切だった
- () わからない

理由 ()

Q.5

服薬ノンコンプライアンス後の対応で困ったことはありましたか？

該当する () 内に○をつけてください【複数回答可】

- () とくになかった
- () 対処法が全くわからなかった
- () 添付文書、くすりのしおり等に服薬ノンコンプライアンス後の対処法が詳細に記載されていなかった
- () 薬物動態シミュレーション等により対処すれば良いとは考えたが、具体的な方法がわからなかった
- () 薬物動態シミュレーション等により計算を行い、対処法を指示したが、時間がかかり速やかな対応ができなかった
- () その他
具体的に記入してください ()

Q.6

服薬ノンコンプライアンス後の投与スケジュールを決定するときに、何か要望はありますか？

該当する () 内に○をつけてください【複数回答可】

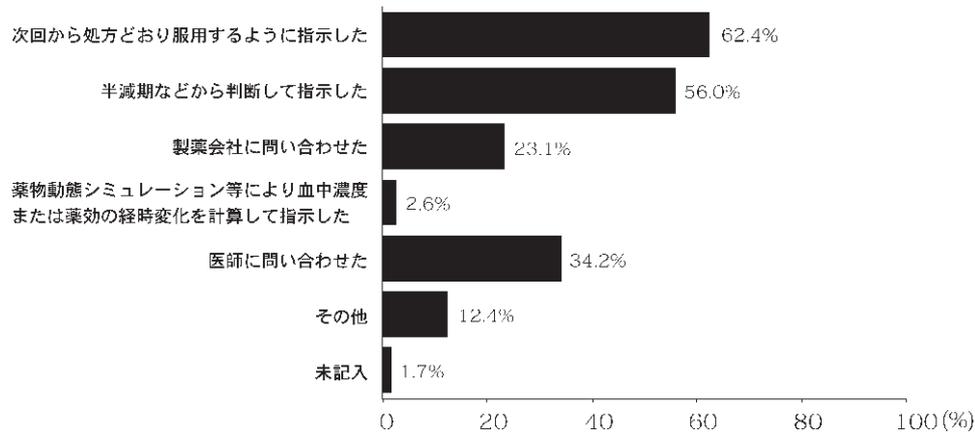
- () とくにない
- () 添付文書、くすりのしおり等に服薬ノンコンプライアンス後の対処法について詳細に記載してほしい
- () 服薬ノンコンプライアンス後の対処法について製薬会社が詳細な情報をもっていてほしい
- () 服薬ノンコンプライアンス後の対処法について投与設計できるシステムがほしい
- () その他
具体的に記入してください ()

※患者さまの服薬ノンコンプライアンス後の投与スケジュールを決定された症例を提供して下さる方は下記の () 内に○をつけてください。
後日メールで連絡させていただきます。

- () 症例を提供できる

ご協力いただきましてありがとうございます

Fig.1 患者のノンコンプライアンス時の薬剤師の対応に関するアンケート



対象：患者のノンコンプライアンス症例を経験し、患者に対処法を提示した経験がある薬剤師 (n=234)
 回答数：450 [複数回答可]

Fig.2. 対処法決定方法の選択率

Table 1. 対処法を決定する際の問題点について回答者数と回答者率

	シミュレーション等により 対応した薬剤師 (n=6)	シミュレーション等により 対応しなかった薬剤師 (n=228)	対処法を提示した 経験がある薬剤師 (n=234)	アンケート 回答者全体 (n=312)
とくになかった	1 (16.7%)	47 (20.6%)	48 (20.5%)	76 (24.4%)
対処法が全くわからなかった	0 (0.0%)	17 (7.5%)	17 (7.3%)	20 (6.4%)
添付文書・くすりのしおり等に対処法 の詳細が記載されてなかった	2 (33.3%)	105 (46.1%)	107 (45.7%)	139 (44.6%)
薬物動態シミュレーション等により対 処すれば良いと考えたが具体的な方法 がわからなかった	2 (33.3%)	124 (54.4%)	126 (53.8%)	155 (49.7%)
薬物動態シミュレーション等により計 算を行い対処法を指示したが時間がか かった	2 (33.3%)	25 (11.0%)	27 (11.5%)	29 (9.3%)
その他	1 (16.7%)	24 (10.5%)	25 (10.7%)	30 (9.6%)
未記入	0 (0.0%)	5 (2.2%)	5 (2.1%)	7 (2.2%)

アンケート回答者全体 312 名のうち、患者の服薬ノンコンプライアンス症例に対し、対処法を提示した経験がある薬剤師は 234 名
 また 234 名のうち、薬物動態シミュレーション等による投与設計で対応した薬剤師は 6 名、薬物動態シミュレーション等による投与設計で対応しなかつた薬剤師は 228 名

Table 2. 対処法を決定する際の問題点を解決するための要望について回答者数と回答者率

	シミュレーション等により 対応した薬剤師 (n=6)	シミュレーション等により 対応しなかった薬剤師 (n=228)	対処法を提示した 経験がある薬剤師 (n=234)	アンケート 回答者全体 (n=312)
とくにない	0 (0.0%)	10 (4.4%)	10 (4.3%)	15 (4.8%)
添付文書・くすりのしおり等に対処法 を詳細に記載してほしい	4 (66.7%)	152 (66.7%)	156 (66.7%)	206 (66.0%)
製薬会社が対処法の詳細な情報をもつ ていてほしい	3 (50.0%)	107 (46.9%)	110 (47.0%)	142 (44.5%)
対処法について投与設計できるシステ ムがほしい	5 (83.3%)	150 (65.8%)	155 (66.2%)	201 (64.4%)
その他	1 (16.7%)	13 (5.7%)	14 (6.0%)	15 (4.8%)
未記入	0 (0.0%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	2 (0.6%)

アンケート回答者全体 312 名のうち、患者の服薬ノンコンプライアンス症例に対し、対処法を提示した経験がある薬剤師は 234 名
 また 234 名のうち、薬物動態シミュレーション等による投与設計で対応した薬剤師は 6 名、薬物動態シミュレーション等による投与設計で対応しなかつた薬剤師は 228 名

を4名、「対処法について投与設計できるシステムがほしい」を5名が選択した。一方、薬物動態シミュレーション等による投与設計で対応をしなかった薬剤師は、「添付文書・くすりのしおり等に対処法を詳細に記載してほしい」を152名(66.7%)、「製薬会社に対処法の詳細な情報をもってほしい」を107名(46.9%)、「対処法について投与設計できるシステムがほしい」を150名(65.8%)が選択した。アンケート回答者全体においては、「対処法について投与設計できるシステムがほしい」を201名(64.4%)が選択した。

考 察

患者のノンコンプライアンス時に薬剤師がどのような対応をすべきであると考えており、それを実行する上で、どのような問題点があるのかについては明らかではない。そこで本研究においては、患者のノンコンプライアンスへの対応に関して、薬剤師の意識と実際の対応を把握するためにアンケート調査を実施した。

患者に対処法を提示した経験がある薬剤師(n=234)については、「薬物動態シミュレーション等により血中濃度または薬効の経時変化を計算して指示した」との回答は6名(2.6%)のみであった。しかし、薬物動態シミュレーション等による投与設計で対応をしなかった薬剤師においても、「適切だった」とする割合の方が高かった。これは、即時性が要求されている業務の中で、現実的にとり得る最良の選択肢であったとする自己評価が多かったことによる。薬剤師が即座に対処法を提示するにあたっては、添付文書・くすりのしおりおよび服薬指導関連の書籍があるが、くすりの適正使用協議会発行によるくすりのしおりに記載されているノンコンプライアンス時の対処法として、のみ忘れた場合には、気づいた時にできるだけ早くのむこと、次にのむ時間が近い場合にはのまないで、次に指示された時間に1回分をのむこと、絶対に2回分を1度にまとめてのまないこと、過剰服用の場合には、主治医または薬剤師に相談することと記載されているのが一般的である。また、日本薬剤師研修センターの服薬指導情報集⁷⁾では、1日3回服用の場合は、次回服用まで4時間以上、1日2回服用の場合は5時間以上、1日1回の場合は8時間以上あけることとなっている。したがって、現状では薬物体内動態学的計算を行って対処法を提示するというのは、あまり現実的と考えられていないのかもしれない。

一方で、半数以上の薬剤師はノンコンプライアンス後の次の投与時刻、投与量をシミュレーションにより確認し決定することが最も望ましいと考えていることも、本研究で明らかになった。すなわち、薬物動態シミュレーション等による投与設計で対応をしなかった薬剤師、および対応

をした薬剤師のいずれにおいても、対処法決定の際の問題点として、「薬物動態シミュレーション等により対処すれば良いと考えたが、具体的な方法がわからなかった」または「薬物動態シミュレーション等により計算を行い対処法を指示したが、時間がかかった」を挙げている薬剤師が多かった。事実、これらの問題点を解決するための要望として、「対処法について投与設計できるシステムがほしい」という選択肢が最も多くの薬剤師により選択された。したがって、薬物動態シミュレーションによる対応が可能となる処方設計支援システムを望んでいることが示された。

ノンコンプライアンスの症例のうち、薬物動態シミュレーション等による投与設計で対応する必要がある症例の割合については不明だが、必ずしも薬物動態シミュレーション等による対応を必要としない症例も、少なからず含まれていると推察される。しかし、今回のアンケート調査において、患者のノンコンプライアンス後の対処法に関して、約半数の薬剤師が薬物動態シミュレーション等により対応すると良いと考えていることを考慮すると、実際に薬物動態シミュレーションにより対応したがわずか2.6%だったという事実は、薬剤師が理想とする対応を現実にはとれていないことを示しているものと思われる。

今回のアンケートでは、対象患者を外来患者と入院患者で区別しなかったため、それらの影響についての解析はできなかった。しかし、外来患者に対する対処は、入院患者に対する対処と比較して投薬窓口における即時性が必要となる。一方で、入院患者においては、比較的調査時間をとることが可能な例も多いであろうが、症状が重篤な患者も含まれているため、より緻密な対応や投与設計が必要とされるかもしれない。したがって、現在の薬剤師の対応は、入院患者と外来患者において質的に異なっている可能性は高い。しかし、即時性と緻密性の双方を同時に満たすことができるような、薬物血中濃度シミュレーションに基づく投与設計システムは、入院患者、外来患者いずれのノンコンプライアンスにも有効な対応を提供できるだろう。

アンケートの回収率は7.6%と低かった。したがって、今回の結果は、必ずしも薬剤師全体の意識と対応の実状を定量的に反映したものではないのかもしれない。しかし、これまで患者の服薬ノンコンプライアンス時の薬剤師の対応に関しての報告が全くされていない中で、貴重な情報であると考えられる。また、i-phissでは、これまでも、添付文書上の効能効果の記載に関するアンケートや調剤ミス・処方ミスに関するアンケートなどを今回と同様に電子メールにより実施してきたが、それらのアンケートにおける回収率が、8.8~24.8%であったことを考慮すると、患者のノンコンプライアンス後の対処法における薬剤師の関心度が低いことも推察された。

薬物療法の個別化・適正化を達成するための治療的薬物

モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring : TDM) が普及し、多くの薬剤が TDM の対象となっている。そして、薬剤師が投与設計する際に PEDAS^{8,9)} をはじめとする TDM 支援のためのアプリケーションが重要な役割を果たしている。これらのシステムは、ノンコンプライアンス時の投与設計にも活用可能かもしれないが、TDM 業務になじみのうすい薬剤師には使いにくく、また様々なノンコンプライアンス症例に対応することは難しいと考えられる。したがって、TDM 支援システムと同様に、患者のノンコンプライアンス時の対処法の投与設計支援システムがパーソナルコンピュータ上で構築できれば、薬剤師は薬物動態シミュレーションによる対応が即座に可能となり、現在の対応よりも、患者ごとの服薬状況に応じたより良い対処法を提示することが可能になると考えられた。患者のノンコンプライアンス後の対処法の投与設計においては、血中濃度推移を考慮することが基本と考えられる。しかし、非ステロイド性消炎鎮痛剤などのように血中濃度推移と薬効推移との間に時間的遅れが観測される薬剤も少なくない^{10, 11)}。このような薬剤においては、血中濃度推移と薬効推移をつなぐためのさまざまな薬物動態・動力学モデルを用いた対処が必要となるかもしれないが、これを行うためにはより複雑な計算が必要となる。したがって、血中濃度推移のみならず、薬効推移を予測して投与設計が可能なシステムが構築できれば、より適切な対処法が提唱できるかもしれない。今後のシステム開発が待たれるところである。

引用文献

- 1) 田中久夫. 患者が選んだ服用回数によるコンプライアンスの検討. *医薬ジャーナル* 2003 ; 39 : 3332-6.
- 2) 旭新一. 残置薬の実態と対策. *医薬ジャーナル* 1983 ; 19 : 755-9.
- 3) Chapman JR. Compliance : the patient, the doctor, and the medication?. *Transplantation* 2004 ; 77 : 782-6.
- 4) Asadi-Pooya. Drug compliance of children and adolescents with epilepsy. *J seizure* 2005 ; 14 : 393-5.
- 5) 奥野純子, 柳久子, 戸村成男. 在宅要介護高齢者における薬剤供給方法と薬剤知識・服薬コンプライアンス. *日本老年医学会雑誌* 2001 ; 38 : 644-50.
- 6) 大谷壽一, 松田真実, 掛樋麻里ら. インターネットを用いた薬剤師間情報交換・研修システムの構築と運用. *薬学雑誌* 2002 ; 122 : 185-92.
- 7) 日本薬剤師研修センター. *医師・歯科医師・薬剤師のための医薬品服薬指導情報集*. 薬業時報社, 2000.
- 8) Higuchi S, Fukuoka R, Aoyama T, et al. Predicting serum lithium concentration using Bayesian method : a comparison with other methods. *J Pharmacobiodyn* 1998 ; 11: 158-74.
- 9) Higuchi S, Aoyama T, Horioka M. PEDAS : a micro-computer program for parameter estimation and dosage adjustment in clinical practice. *J Pharmacobiodyn* 1987 ; 10: 703-18.
- 10) Holford NH, Sheiner LB. Understanding the dose-effect relationship : clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Clin Pharmacokinet.* 1981 ; 6 : 429-53.
- 11) Torres-Lopez JE, Lopez-Munoz FJ, Castaneda-Hernandez G, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the antinociceptive effect of diclofenac in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 ; 282 : 685-90.

Infor-view

医薬品情報学

医薬品の包装設計における基本的理念

創包工学研究会 副会長 三浦 秀雄

§1. はじめに

医薬品包装には、“包装内製剤の品質保持”“情報伝達性”“使用性”が求められるが、近年、包装・材料・容器（以下、包装と略記）の役割はさらに増大しつつあり、治験用検体から廃棄処理にわたる長いプロセスに配慮せざるを得ない状況になっている。本稿ではPTPと情報伝達を例にとって全体的理念を略述する。

§2. 包装設計における基本的理念

2-1. 品質モデル

医薬品は、原料・添加剤・製剤・包装・物流などのような要素から成り立っている。これらの個々の要素を“小さなリング”とすれば、医薬品は小さなリングを繋ぎ合せた鎖に喩えることができる。つまり、医薬品（鎖）は最弱リングの破損によって機能を失うに至る。包装を“弱いリング”にしないことが重要であり、そのためには包装設計・検討の理念が確固たるものでなくてはならない。

2-2. 包装検討の全体的状況

資料1¹⁾に示すように包装開発・検討は製剤研究開始と

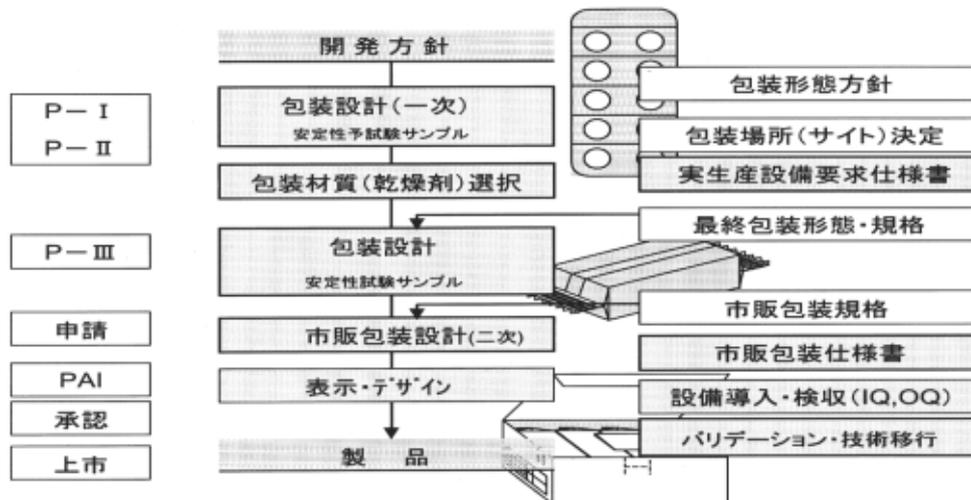
同時に開始されている。治験用検体の包装検討においても、確実な安定性と適切な使用性が担保されてはじめて検体として使用できる。販売承認申請時には最終包装形態での安定性保証や材料規格設定・バリデーションなどを含む生産体制が確立されている必要があるため、包装検討は製剤研究と平行して進められている。

2-3. PTPを通して見た包装設計の理念

★品質維持

包装医薬品に外部から加わる環境ストレスには“温度”“相対湿度”“光”“酸素”“微生物”“物理的衝撃”などがあるが、生産量が最も多い固形剤の場合、温度と湿度が最も普遍的な影響を及ぼす。酸素の影響は固形剤が乾燥している状態では予想よりも小さく、湿度（水分）との相互作用によって顕在化することが多い。一方、水分は含量のみならず色調・硬度・崩壊性などの物理的特性に対しても悪影響を及ぼすことと、酸素よりも水分含量の方が制御容易である、ことなどから防湿包装が重要視される。防湿包装の概念は、①環境条件の把握（温度・湿度分布）、②包装材料の水蒸気透過性、③製剤の水分含量と安定性、からなっている。

資料1. 包装開発・検討のプロセス（概要）



周知のように PTP (Press-Through-Pack) 用成形材としては、ポリ塩化ビニル、蓋材として硬質アルミ箔が多用されている。資料 2 のようにポリ塩化ビニルに高防湿性が備わっているとはいいいくいため長年月の品質保持が困難なことが多く、アルミ箔含有柔軟包装材などによる二次包装を施すことが多い。製剤安定性改善のため、成形材をポリプロピレン・ポリ三フッ化塩化エチレンなどへ変更することも検討される。これらの高防湿性材料の長所として、①防湿性が高くシェルライフ延長の可能性がある、②外装省略の可能性がある、③有害ガス発生の恐れがない、④コスト低減の可能性がある、などの諸点を挙げることができる。材質変更などの包装改良に関しては製造方法欄記載要領²⁾記載の、いわばポジティブリスト (材質名) が大きな役割を果たしている。もちろん包装には、上述以外にも“異物混入防止”“異種混入防止”などの問題を防止する機能が期待されていることは明確で、薬事法で定義されている不良医薬品の発生防止に重要な役割を果たしてきたし、今後さらに強化されるであろう。

★使用性

高齢化の進行に伴うユニバーサルデザイン思想 (以下 UD と略記) の普及に伴って包装の使用性がクローズアップされている。人間工学・UD・使用性などと密接な関係のある PTP 特性として、“情報読解性”“開封性”“取出性”“分割性”などがある。PTP 内製剤の服用にあたっては成形ポケット部を指で加圧し、蓋材のアルミ箔を破裂・開封させて製剤を取出して服用するが、消費者の手指の状態によっては開封が困難になることがある。指先で製剤を取りだすににくい場合には、口中で PTP ポケットから製剤を取りだそうとする行動が想定できる。このような事態は、PTP 全体を飲み込んでしまういわゆる“PTP 誤飲”を助長する可能性増大を示唆する。開封性改良のためには、ポケット厚さ増大・硬質 Al 箔の採用が考えられるが、別の問題が発生する可能性がある。詳細な包装の開封性検討においては J I Sなどを参考にして慎重な検討が必要となる³⁾。PTP の不用意な分割は、“PTP 誤飲事故”を誘発する可能性がある

が、PTP が有する本来の長所であるため今後も分轄使用がなくなるとは考えにくい。適切な方法の模索が今後さらに加速されよう。高齢者では指先の機能低下とともに製剤をおとしたり、ポケット加圧時に成形材によって爪の部分に怪我を負う、といったような事態も少数ではあるが散見されている。このような事態はポケット自体をより柔軟な材料に変更することによって改善可能であるが、水蒸気透過性・成形性・価格・使用性などの多くの条件を満たす材料はないうえ、時として経時試験・変更申請などのプロセスを経る必要があり、これが障害になることもある。種々の障害を克服して検討を進めることが重要である。

★情報伝達と誤用防止性

誤用防止性は使用性の一部であるが、その重大性を考慮しやや詳細に述べることにする。周知のように、医療過誤の中に占める与薬過誤の比率はかなり高い⁴⁾。材料・容器の外観及び表示の類似性が内容製剤の類似性を意味すると感じてしまうことが、与薬過誤の一原因になっていることは否定しえない。“不適正表示医薬品は毒物である”と表現するとやや大げさであるとの誹りを受ける可能性があるが、実際に服用する消費者または投与される患者にとっては、現実的に感じられるフレーズである。当然のことながら、UD 的配慮がなされた包装表示が医療従事者・消費者の読解性向上に有益で与薬過誤防止低下に有効であることは想像に難くない。与薬過誤防止については、関係者による広範かつ懸命な努力が続けられているが、種々の障壁があるため全てが解決している状況ではない。特に印刷情報・表示の改善は緊急を要する事柄である。従来、医薬品製造業者内での印刷表示の設計にあたって人間工学的配慮が十分とはいいいくい面があったが、今後は人間工学・心理学的側面への配慮が重要視されるであろう。正確で遺漏のない情報を限られたスペース中に印刷せざるを得ない状況が問題を大きくしている面もあり、一瞥するだけで“読もうとする気が萎える”といった結果を招来していることを否定し得ない。表示デザイン検討には、JIS 記載済の、“高齢者を対象にして日本語文字の最小可読文字サイズ推定方

資料 2 . PTP 用材料の水蒸気透過性

材質名及び材質構成	水蒸気透過性 (g / m ² · day) [40°C × 90%RH]
アルミ箔 (厚さ 20 μ)	0.00
ポリ三フッ化塩化エチレン	0.09~0.15
ポリプロピレン (3 層)	0.65~0.70
ポリプロピレン (単層)	0.70~0.75
ポリ塩化ビニリデン	0.85~0.95
ポリ塩化ビニル	2.50~3.50

法⁵⁾”、“年代別相対輝度の求め方・光の評価方法⁶⁾”、“色覚の個人差と適切な表示色に関する研究⁷⁾”などを参考にして検討を進めることが求められている。また、視覚障害者用として既に提案されている“触覚記号、切欠き、点字表示、凸記号、ぎざぎざ、絵文字、テクスチャ、エンボス⁸⁾”を表示に応用するなど、UD思想を体現した要素を取り入れることが重要である。最近になって、医療用医薬品に対してバーコード付与に関する文書が示され⁹⁾、近々のうちに正式な通知が出されるものと推定される。最大限の努力を傾注する必要があるが、技術・運用面などで問題が山積しており、実用化は決して容易ではないといえる。

以上のように種々の改良がなされているが、医薬品製造業者・医療従事者などの関係者が一丸となって与薬過誤を根絶すべく努力することが重要である。やや唐突であるが、“一瞬一瞥式観察”による識別では“文字による文章が模様のように見える”ことに留意すべきである。適切な表示情報の提供が前提となることは明白であるが一方では、“官能的特性による認識・識別には不確実な面がある”こと¹⁰⁾を肝に銘じつつ正確な情報入手・伝達に努めることが求められている。

2-4. GMP・バリデーションと機械適性

医薬品の生産がGMPに依拠していることは明確であり、いまさら述べる必要はない。また、GMPと密接な関係を有しているバリデーションは品質向上・維持において重要な位置を占めているが、各社各様の方法で実施されてきたというのが実状である。医薬品包装標準化委員会では、包装のバリデーションの標準化を検討中であり、PTPのポケット形状・サイズやバリデーションの標準化案が発表されている¹¹⁾¹²⁾から大いに参考にすべきである。また、ISPEのPACLAWの正式発表も間近と伝えられているから、その内容も大きな影響を与えることになろう。販売承認申請書のいわゆる製造方法欄内に、製造方法をかなり詳細に記載することが求められていることも製造工程検討のさらなる強化につながることは明確である。また、最終的段階に達しているICHQ9の“リスクマネジメント”は、包装のみではなくあらゆる局面に大きな影響を与えることが予想される。これらの状況がPTPの成形・シール・スリット加工即ち材質・規格・包装工程などに対して格段の注意が必要になることを示唆している。

以上、医薬品の包装設計の概念を述べた。医薬品包装の検討は、GMP・バリデーションなどを前提として製剤研究開始時点から廃棄にいたるまでの医薬品のあらゆる局面において各種材料と製剤に配慮を加えつつ、製品の品質保持・情報伝達・使用性などの多くの特性に思いを致しつつ実施されている。包装は、製剤安定性予測・品質管理・材料物性・輸送現象・機械・デザイン・印刷・人間工学・統

計などと密接な関係を有する境界領域・総合技術であり、その設計には広い視野と深い知識を要することを付記したい。

引用文献

- 1) 多々良一郎, 製剤機械技術研究会第4期教育研修会要旨集, 2005
- 2) 改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について, 薬食審査発第0210001号, 厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 平成17年2月10日
- 3) JIS S 0022:2001, 高齢者・障害者配慮設計指針—包装・容器—開封性試験方法
- 4) 川村治子: 看護のヒヤリ・ハット事例の分析, 与薬(注射)エラー発生要因の分析を中心として, 平成11年度厚生科学研究, 医療のリスクマネジメント構築に関する研究, 厚生労働省発行, 2000
- 5) JIS S 0032:2003, 高齢者・障害者配慮設計指針—視覚表示物—日本語文字の最小可読文字サイズ推定方法
- 6) JIS S 0031:2003, 高齢者・障害者配慮設計指針—視覚表示物—年代別相対輝度の求め方及び光の評価方法
- 7) JIS S 0021:2000, 高齢者・障害者配慮設計指針—包装・容器
- 8) 北原健二ほか: 厚生省厚生科学研究費補助金厚生科学特別研究事業「色覚の個人差と適切な表示色に関する研究」, 平成11年度総括研究報告書, 2000
- 9) 日薬連第発171号, 医療用医薬品流通コード標準化における現況について, 平成18年3月23日
- 10) 熊田孝恒, 医薬品包装技術研究会第16回講演会要旨集, P11, 2003
- 11) 山東義明, Pharm.Tech.Japan, 17(3), 47(2001)
- 12) 中手利臣, 創包工学研究会第26回講演会要旨集, P45, 2006

包装・製剤変更と医薬品情報

製薬企業の立場から

日本製薬団体連合会 安全性委員会 副委員長 (包装問題等検討部会長)

大澤 總弘

1. はじめに

医薬品は薬効を保有する薬剤(内容製剤)、その薬剤の品質を保持する容器・包装(パッケージ)、並びにその薬剤の適応症・使用方法や副作用等安全性情報(添付文書等)がそろって構成されていて初めて本来のその医薬品の有効性・有用性が発揮されるということは議論の余地がないと言えるでしょう。

そのうち、医薬品の容器・包装の基本的な役割は、言うまでもなくその薬剤の有効性・安全性について製造した品質の状態を一定期間保持することであり、具体的には湿度、温度、酸素、紫外線等光によって生じる薬剤の変質からの保護と異物、微生物等の混入からの防止を図ることです。また製造されてから使用者までの輸送、保管時の物理的力からの保護を図ることといえます。

図表は、これらの医薬品に必要な要素を組み入れ、一般的に各要素の決定過程を示した医薬品の「製品の包装品質」

の概要を図示したものである。

古くは、この内容製剤の品質確保が中心で図表に示した安全性、使用性については少々配慮に欠ける医薬品もあったものと思われていますが、最近上市される医薬品はこれらの要素を十分に検討した上で商品化されております。具体的には開発の速い段階＝製剤の開発段階＝即ち臨床治験の際にも、容器・包装の材質は勿論、形状・外観とか、使用性・機能性についてもある程度治験に携わった医療従事者に評価されて、これらの要素の評価が最終製品に生かされております。

2. 包装変更の要因

医薬品包装が変更される要因としては様々な要因が考えられますが、その発生要因について要因別に区分し、ここ数年間に発生した具体的事例を示したものが、表「包装変更の主な要因と具体的事例」です。

具体的事例として掲げました包装変更事例の傾向を考え

医薬品の包装・表示設計の概要

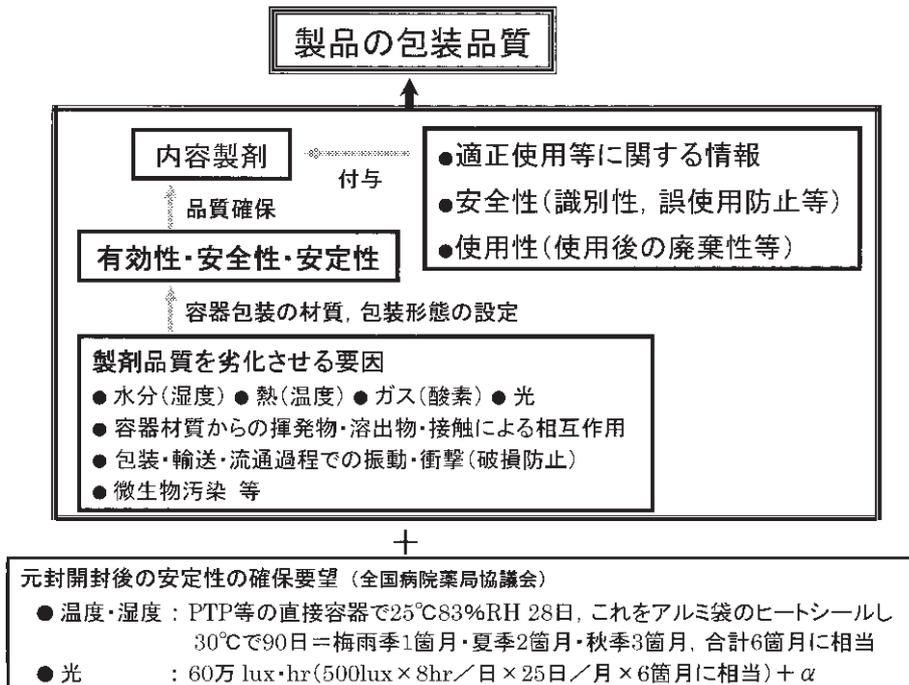


表. 包装変更の主な要因と具体的事例

変更要因	要因区分	具体的事例
法律・行政 通知に基づ くもの	薬事法等関連法規による	処方せん医薬品表示、製造販売元表示
	薬事法以外の法規による	紙・ブラマーク表示(資源有効利用促進法)
	関連局長・課長通知による	販売名追記、同変更(医療事故防止対策) 「禁注射」「のまないこと」「目に入れないこと」等の誤用防止表示 含量・濃度等規格識別表示
	医療機関等からの要請による	製剤の大きさ変更による変更(⇒包装容器のコンパクト化) 形状(ワンポイントカットアンプル化等)変更 包装容器(PTPシート等)の大きさ変更 取扱い性・操作性・開封性の改善() 類似医薬品容器の回避(キャップへの略名、含量表示) 含量等識別性の向上 薬効分類名の追加表示 品質保持強化(落下衝撃強度、防湿性の向上等)
法律・行政 通知以外に 基づくもの	医療関連団体からの要請による	封緘機能の強化・見直し(日本医薬品卸業連合会) 紙箱の強度アップ
	容器・包装企業からの要請による	規格・グレードの統合、廃止 企業の統廃合による変更
	環境問題への対応による	PVC(ポリ塩化ビニール)からPP(ポリプロピレン)への変更(PTP等) 印刷・加工基材等の変更 紙箱等の容器包装材質変更
	製造販売企業の方針による	社名・提携会社名・住所変更等 容器・包装のデザイン変更 封緘テープの材質、印刷変更

てみますと、特徴的には医療安全に関わる内容が多いと言えます。この背景として考えられることは、多発する医薬品の取り違い—即ち使用の安全等による事故防止対策として、近年行政主導による各種の検討が行われ、その具体的対策として打ち出された事故防止対策通知への対応があるものと考えられます。

これらの要因を別な観点から考察しますと、①法令・当局からの要請に基づくものや、②環境への配慮に基づくものは、医薬品の安全性や医療安全への推進の観点から包装を変更するものであるといえますので、変更については容認せざるを得ないものと思います。

③流通管理上の要請や、④容器包装材質等の規格・グレードの統廃合に基づき変更する場合は、医薬品という商品の品質保持や取扱いの上から変更されるものであり、①、②の要因と同様に変更を認めざるを得ないと考えられます。

⑤企業の営業戦略上の理由による包装変更は、更に幾つ

かの要因があり単なる企業の思い付き的な変更は避けるべきで、このような変更が過去多くあったことは否定しませんが、近年はこれらの要素のみでの変更は企業としても変更要する経済的発生費用の負担が大きいことから、前述のような法令・当局からの要請等による要因での変更時に合わせて実施される場合がほとんどであろうと思います。

医薬品としての規格(含量、濃度)等識別性を配慮した表示・デザインを導入するなどといった新たな企業ポリシーを実施するとか、医療消費者や医療従事者の利便性等が高まるための変更であれば、その変更は医療機関にも受け入れて頂けるものと考えます。

このように要因には様々なものがありますが、企業が近年対応に困っていることに、個々の医療機関から色や寸法形状を理由に類似性を検討するよう要望を受けることが多いと聞いております。確かに指摘を受けた医療機関の中では変更することにより改善されるかもしれないが、変更したことにより他の医療機関で同様なことが当然発生する可

能性が考えられます。このためには、事故防止通知に基づき表示してある販売名・規格等を確実に「読んで確認する」文化に切り替えて頂くことがもっとも大切なことであろうかと考えます。

当然企業サイドも「読んで確認する」文化に堪えられる文字等の判読性向上等の努力は、必要であります。

3. 変更情報の提供(医療従事者、医療消費者へ)の問題

変更情報の提供方法としては、主に次の3種類の方法が実施されています。

1つは、医薬品包装自体に「変更品である旨の表示を実施する方法」で、この方法は全ての医薬品で実施されておりますが、変更内容が多い場合は主たる変更内容しか表示できない場合が多いため変更情報の提供としては限界があるといえます。

2つ目の方法は、変更案内を別に作成しMR等を通じて情報提供を行う方法で、各社とも「○○○錠100 包装変更のご案内」、「包装変更のお知らせ ○○200」等のタイトルを明記し、従来品と変更品の写真、対比表を付けたカラー版資料を作成配布しています。また変更案内資料には、包装容量別の製造番号や出荷年月等の情報を盛り込んでいる例が多い。この方法は、一つ一つの医薬品で実施する場合と幾つかの医薬品を同時記載して行う方法で実施されています。又、この方法は1つ目の方法と合わせて実施する例が多いようです。

3つ目の方法としては、医薬品安全性情報(DSU)に収載しダイレクトメールで直接医療関係者に情報提供する方法や当連合会でポスター等作成し配布する方法です。

以上の方法のほか最近では、各企業のホームページに変更情報を掲載する方法も行われています。

このように各種の方法で変更情報がおこなわれていますが、これらの変更情報が医療現場の医師、薬剤師、看護師等の医療従事者に確実に届いていないことが問題であると指摘されています。

この現象に関しては、厚生労働省からの医療事故防止対策に関する通知でも「変更情報が医療機関内の全ての関係者に伝わっていないことが指摘されていることから、医療機関の協力を得て全ての関係者に対して広く情報が徹底されるよう努めること。」と謳われておりましたが、この通知のQ&Aでも「医療機関の薬局(薬剤部)、DI室のみならず、医療安全管理室等に確実に情報が伝わるのが重要であり、医療機関内の全ての関係者に情報伝達を行うよう依頼することなどにより…」とされておりますが、現状では製薬企業の医薬情報担当者が全ての医療関係者に伝えることは不可能であり、医療機関内の情報伝達の仕組みを考えざるを得ない段階になっているものといえます。

4. 問題解決のための展開

以上述べた問題を解決する手法について考察してみますと、先ず発生させる要因を減少させること、次に包装変更の頻度を少なくする方法が考えられます。

発生要因を減少させる方法として、安全性や医療安全を目的とする容器・包装や表示・デザインに関する基準が設定出来れば、医薬品の包装に反映させることで、変更要因を減少させることが可能となるでしょう。この点では既に使用の安全(医療事故防止対策)の観点から当局通知等による容器・包装や表示等の統一化が打ち出され各企業で導入、変更が実施されておりますので、今後は包装変更の減少効果が得られるものと考えられます。

また医療機関で薬剤を取扱うシステムを全医療機関で標準化させ、その標準化に適した容器・包装や表示・デザインに関する基準が設定出来れば、前述同様医薬品に反映させることが可能となるものと思います。

更に色や寸法形状に基づく類似性の変更提案については、表示されています販売名や規格(含量・濃度)を読んで認識する文化—「読む文化」を浸透させ実践すれば、この種の変更頻度は減少するものと考えます。

次に、包装変更の頻度を少なくする方法として、環境等其他の法律からの要因に基づく変更については、医薬品という商品の特殊性からその法律等の対象から医薬品を除外することが可能であればと考えますが、医薬品のみ特別扱いすることとなり一般の識者や他業界関係者の理解が中々得られないことが現状かと思えます。

法令・行政からの変更要請や他の法律等からの要因による変更は、ある程度とりまとめた上で同時に実施するとなれば変更回数も抑えられますが、医薬品の安全性や医療安全への推進という観点で考えた場合、対応を急ぐことは当然必要であり、まとめて実施することでは、前述同様関係者の理解も中々得られにくいことと考えられます。

5. おわりに

包装変更は、その製品を少しでも良くしようという発想に基づく製品の改善・改良といえますが、変更する際には、一人よがり判断せずその影響を十分に考慮して実施すべきものと考えます。一つには医薬品を取り扱う人(医師、薬剤師、看護師等)の夫々の役割分担を考えて頂ければ、この変更が本当に必要であるのか、実際に役に立つものか判断できるものかと思えます。また、前述のところで基準となる容器・包装、表示・デザインが出来ればということも述べましたが、本課題につきましても共通の評価尺度(評価方法、評価機関等)が必要です。今後これらの課題について検討が進み、より安全・安心な医療に貢献できることを期待して止みません。

包装・製剤変更と医薬品情報

医薬品卸の立場から

株式会社スズケン 薬事管理部PMS課
岡田 均

はじめに

2005年12月現在、薬価基準に収載された医薬品は、内服薬約7,100品目、注射薬約3,650品目、外用薬約2,100品目、歯科用薬約50品目の合計約12,900品目である。

弊社では、医薬品に包装変更等があり製造販売業者からその案内があった場合は、医薬情報部門が社内イントラネットを使い全社員が確認できるように掲示している。そこで、2005年7月から12月までの6ヶ月間に弊社に包装の変更の案内があった品目数は、合併等会社再編などによる販売会社名の変更を除いて約2,500件あった。実に薬価基準収載医薬品の約2割が6ヶ月の間に包装変更をしたことになる。合併等会社再編などによる販売会社名変更による包装変更や医薬情報部門に包装変更の案内が届いていないものもあることを考え合わせると、その数はもっと多くなる。

主な包装変更の理由は、薬事法改正に伴う変更、製品の改良に伴う変更、環境対応によるPTP等の材質の変更、医療事故防止の観点からの変更などであった。この期間中には、患者さんが服用される錠剤の大きさ、形状や外用薬の基剤など直接の医薬品の変更は、見つからなかった。

1. 変更の目的・種類

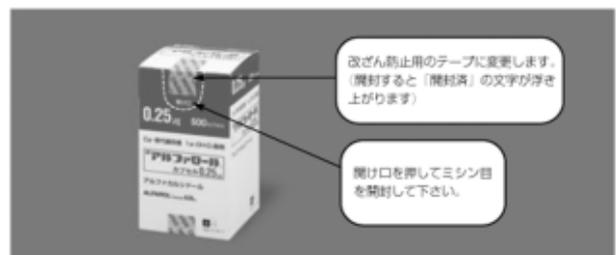
【薬事法改正に伴う包装変更】

- 「製造元」から「製造販売元」に表示変更
- 表示住所を総括製造販売責任者が業務を行う事務所に変更
- 「要指示医薬品」から「処方せん医薬品」に規制区分表示の変更



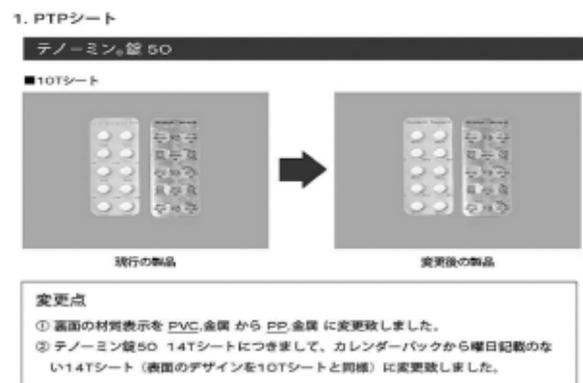
【製品の改良に伴う変更】

- 改ざん防止として開封後は現状復元がしにくいように個装箱の開封仕様の変更
- アンプルへの表示方法を直接印刷からラベル貼付に変更



【環境対応によるPTP等の材質の変更】

- PTPシートを「ポリ塩化ビニル」から「ポリプロピレン」に変更
- シュリンクフィルムを「ポリ塩化ビニル」から「ポリエステル」に変更
- リサイクルマークの表示



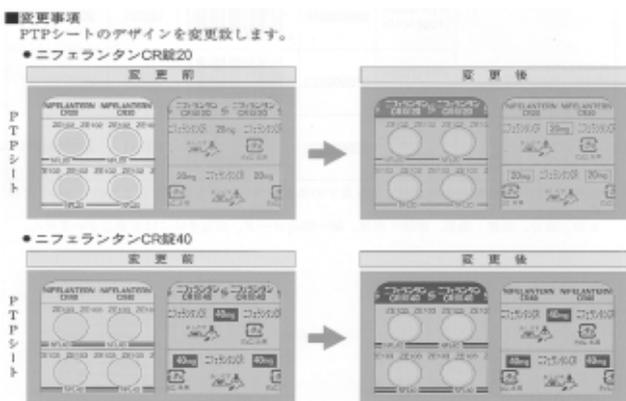
【医療事故防止の観点からの変更】

- 有効成分の含量および容量の表示変更
- 販売名の変更
- 規格の違いを識別するためのラベルやPTPなどの色調変更

1. ラベル



変更点
規格に係る誤りを防止するため、採取単位となる基準単位当たりの有効成分量を表示致しました。



【販売会社変更に伴う変更】

- 製造販売会社の社名変更
- 販売移管により、製造販売会社の変更

1) 本社移転に伴い弊社の住所を変更します。

変更前	変更後
販売 中外製薬株式会社 東京都中央区八重洲2-1-6	販売 中外製薬株式会社 東京都中央区日本橋室町2-1-1

2) 製造販売元の社名を変更します。

変更前	変更後
製造販売元 アベンティス ファーマ株式会社	製造販売元 サノフィ・アベンティス株式会社

2. 問題点

包装変更の目的・理由は理解できるし、調剤過誤や服用ミスなど誤った使用がされないようにする製品の改良は、不可欠である。しかし、流通の中では、包装変更に伴う問題も少なからず発生する。

《問題点1》

冒頭で紹介したように、包装変更をされる製品の数は、非常に多い。したがって、変更の全情報を把握することは、困難である。またその情報は、その製品を使用する医療関

係者へ提供するタイミングが適切でないと有用な情報とならない。しかし卸業者に製造販売業者から提供される時期は、実際にその製品が医療機関・薬局に納品されるよりかなり前になる。MSや納品担当者は、包装変更品の納品に合わせてその情報の提供に努めてはいるが、個々の医療機関・薬局への納品時期はまちまちで、その情報提供は困難なものとなっている。また、医療機関・薬局へは、ダイレクトメールを用いて案内している製造販売業者もあるが、あまり読まれていないようである。

◆表示変更品の出荷予定

品名	包装	変更実施 ロット番号	出荷 予定月	品名	包装	変更実施 ロット番号	出荷 予定月
日本薬研 塩酸ペニシリン錠 コニール錠2	PTP 100T*	796AEC	8月	日本薬研 塩酸ペニシリン錠 コニール錠4	PTP 700T**	967AEC	8月
	PTP 500T**	796BED	8月		PTP 1000T*	012AED	8月
	PTP 700T**	800BED	8月		PTP 3000T*	022AED	9月
	PTP 1000T**	794AED	8月		パサ 500T*	956AEC	8月
日本薬研 塩酸ペニシリン錠 コニール錠4	パサ 500T**	800AED	8月	パサ 1000T**	956BEC	9月	
	パサ 1000T**	796AED	10月	日本薬研 塩酸ペニシリン錠 コニール錠8	PTP 100T*	096AED	7月
日本薬研 塩酸ペニシリン錠 コニール錠4	PTP 100T*	011AED	8月	PTP 500T**	098AED	7月	
	PTP 500T**	017AED	9月	パサ 500T*	096AED	10月	

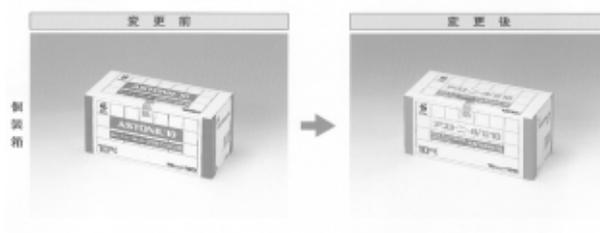
*：調剤口の仕様変更を断り済ましてあり、今回は表示変更のみを行う製品。
**：年間調剤2250錠・包装変更を行う製品。
◆：新規格ボールサイズ変更：(調) 465×215×160mm・(錠) 276×233×39mm

《問題点2》

たとえ外箱のデザイン・表示の変更のみであっても、その製品が旧製品として扱われることも問題になる。

■変更事項

1. 包装箱のデザインを変更致します。



■変更品の識別方法

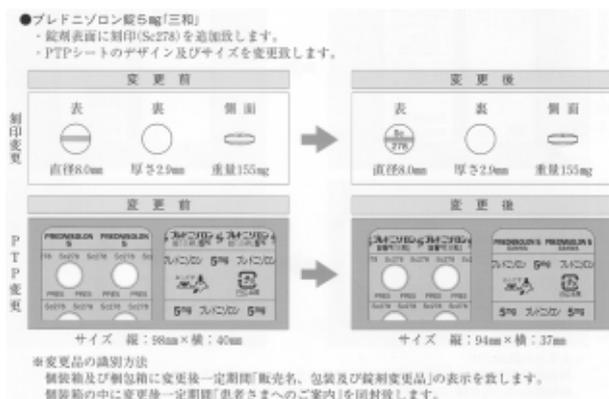
個装箱及び樹包箱に変更後一定期間「包装変更品」の表示を致します。

一旦、医療機関・薬局に新しい包装の製品が納品されると、それ以降は同じ包装の製品が求められる。卸業者としてその医療機関・薬局には、以前納品した製品より常に新しいものを納品することは責務である。しかし一方、医療機関・薬局から在庫調整・処方変更等の管理上の理由で、製品が返品されることは日常的に起こっている。その製品は、どうしたら良いのであろうか？当然、品質に問題がなく、有効期限も十分にあれば、その製品を使っただけの先を探すことになる。最近では、製造販売業者に引き取ってもらうことも難しくなっている。旧包装製品を使っただけの先を探している間に、有効期限が短くなり廃棄をせざるを得ないことも少なくない。資源の無駄遣いである。

《問題点3》

また、外装だけでなく実際に使用する医薬品の PTPシートや剤型等が変更された場合は、さらに事情が変わってく

る。その製品を使用する医薬関係者は、同じ時期に新旧の医薬品を取り扱うことになり、医薬品の取り違い、調剤過誤、患者さんへの説明など余分な気を使わなければならない。そのため一刻も早く変更のあった医薬品の全てを新しい製品に切り替えることになる。当然のことである。この場合は、旧製品を使っていた先を探することは非常に難しくなってしまう。



《問題点4》

包装変更が行われた場合、「包装変更品」の文字が、ある期間〔およそ3ヶ月から6ヶ月〕表示されることがある。

そして、製造販売業者は、どの Lot 番号の製品から包装変更品になるかの「包装変更のお知らせ」を行う。

「包装変更品」の文字が削除されると、有効期限には3ヶ月から6ヶ月の違いがあるものの、変更前の製品かどうかの区別がつかなくなってしまうことがある。製造販売業者からの「包装変更のお知らせ」には、写真の様に変更品出荷予定の Lot 番号が記載されている。しかし、その表示された番号以外の Lot の製品は判断が難しい。弊社では、医療情報部門が「包装変更のお知らせ」のあった製品をリストにしている。物流担当者は、在庫品の期限より短い期限の医薬品が、得意先返品などにより入荷した場合、そのリストを検索するか、または製造販売業者に問い合わせるかを、対処している。しかし、この作業は大変な時間が必要となっている。

もし、MS や配送担当者が、包装変更があったことを事前に案内をせずに包装変更品を納入してしまった場合、医薬関係者は大変驚き、そしてその変更内容等の確認に余分な時間を費やすことになってしまうだろう。

3. 提案

《提案1》

今、手にしている製品が、現在流通している製品と同じかどうか、また違うとすればどこが違うのか、を判別するための1つの案として、製品のどこかに変更の履歴がわかるような番号や記号を表示したらどうだろうか。現状での Lot 番号のつけ方は、製造販売業者あるいは製品によってまちまちであるので、Lot 番号から新旧製品の判断は非常に困難である。

●変更箇所(変更点に矢印)



●弊社からの変更品出荷予定

品名	包装	変更実施ロット番号	出荷予定月	変更内容
デバケン錠200	100錠	855ACD	9月	販売名
	1000錠	858ACE	8月	薬価基準収載コード
	1400錠	862BCF	9月	PTPシートデザイン
	3000錠	863ACF	9月	個装袋

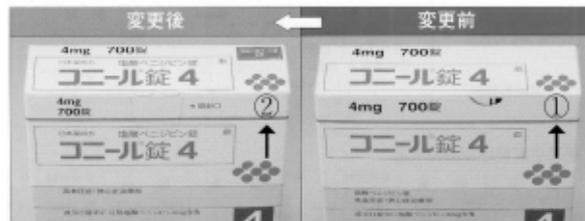
- 今回の変更による統一商品コード及びJANコードの変更はありません。
- 今回の改訂に併せてPTPシート、個装袋に「注意」を付記いたしました。(デバケン錠100に關しては同様の改訂を予定しております。)
- サービス表示は以下の通りです



製造販売業者は、「包装変更品」の表示期間を過ぎると、その文字を削除する。

外装の変更がなく、その製品の医薬品の形態〔例えば PTP シートや剤型〕だけが変更された包装変更品の場合、

※※: 今回開封口の表示・仕様変更を行う包装品。
 紹介事例(コニール錠4 PTP700錠包装)



※変更ごとに連番を表示する。

前項《問題点4》にあるように、包装への表示期間が過ぎ「包装変更品」の文字が削除された場合、外見からは変更されたことが判断できない製品がある。提案は、発売当初の製品に①番の表示をしておく。そして、その製品に何らかの変更〔包装・剤型・添付文書等〕がされた場合、②番の表示に替える。このようにすれば、②番の製品から「包装変更品」の表示が削除されても、何かが変更品されたことが判る。その後さらに変更がされれば、③番の表示をする。今、手元に2つの製品があり、その外装を見て①番の製品と③番の製品であれば、何かが変更されていることは

推測できるであろう。そして製品ごとの番号によって、何が変更されたのかが整理されていれば、その変更内容を確認する作業が飛躍的に効率化できると考える。

《提案2》

外装の変更だけであれば、開封されれば旧包装医薬品と同様に患者さんに投薬できる。また、錠剤やカプセルに変わりがなく PTP シートの変更であれば、最近では服用コンプライアンスを高める目的で1包化することも多くあることから、包装から取り出して調剤することによって前回と同様な投薬ができる。調剤をおこなう方の医薬品の取り違えや調剤過誤などのリスクを少なくすることができれば、包装変更品であってもその多くは使ってもらえるのではないだろうか。今手にしている製品の包装変更等の内容が比較的簡単にわかるようになれば、医療機関・薬局において納得し安心して投薬することができると思う。卸業者は、そのための情報を正確にそしてタイムリーに伝えることが必要である。全卸業者に必要な情報であるから、卸業連合会が製造販売業者に協力を求め、一元管理をすることは検討できないだろうか。

《提案3》

その製品に包装変更があったかどうか、またそれがいつあったかを調べるのに、製造販売業者のホームページを利用する。多くは包装変更の情報も掲示されている。しかし、そのほとんどが製品の最新の情報のみであった。その中で、私は三菱ウェルファーマ株式会社のホームページが大変参考になると思う。このホームページの製品情報で、ある製品の情報を検索すると、その製品の包装変更の履歴がわかる。したがって、手元にある製品が、今現在流通している製品と何が変わっているかが良くわかる。卸業者としては、出来る限り多くの企業が、このような提供をしてくれることを願っている。欲を言うならば、その情報が1つのサイトに集約されることを強く願う。

例] リーゼ

- 2005年10月 基準単位当たりの有効成分量表示
- 2005年4月 改正薬事法に基づく表示変更
- 2005年4月 10mg錠個装箱の仕様変更
- 2005年3月 処方せん医薬品のご案内
- 2004年12月 5mg錠個装箱の仕様変更
- 2004年9月 パラ包装品の緩衝材の材質変更

4. まとめ

- ①医療機関・薬局への製品の納品に合わせたタイムリーな情報提供
- ②変更の内容〔外装のみ、製品〕別による対応の標準化
- ③市場に新旧の製品が混在する間の対応
- ④医療機関・薬局からの返品に対する対応

以上の項目について、製造販売業者、卸業者、医療機関・薬局のどこかが包装変更に伴う付加作業や負担を被るのではなく、スムーズに新包装の製品に移行することが重要である。厚生労働省の「医療用医薬品の流通改善に関する懇談会」においても「医療用医薬品の返品の取扱いについて」の中で包装変更について示されている。最も重要なことは、患者さんが安全に安心して医薬品を服用できることである。

協力・写真提供

- アストラゼネカ株式会社
- 協和発酵工業株式会社
- 株式会社三和化学研究所
- 中外製薬株式会社
- 三菱ウェルファーマ株式会社

No.	発効年月	薬名	内容(内装形式)
1.	2005年10月	リーゼ	20mg錠剤の包装、10mg錠剤の包装、基準単位当たりの有効成分量表示 (No.2042)
2.	2005年04月	改定薬事法に準じた包装(10mg錠剤)の包装変更(10mg錠剤の包装、5mg錠剤の包装)の包装変更(10mg錠剤)	
3.	2005年04月	リーゼ	10mg錠剤の包装、10mg錠剤の包装、10mg錠剤の包装(No.4002)
4.	2005年03月	処方せん医薬品	処方せん医薬品の包装
5.	2004年12月	リーゼ	5mg錠剤の包装、10mg錠剤の包装、10mg錠剤の包装(No.2042)
6.	2004年09月	緩衝材の包装	緩衝材の包装(No.4002)

三菱ウェルファーマ株式会社ホームページ <製品情報>
<http://di.m-pharma.co.jp>

包装・製剤変更と医薬品情報

薬局の立場から

1) 八王子薬剤センター薬局
2) 八王子薬剤センター駅前薬局

下平秀夫¹⁾、山田弘志²⁾、渡邊清司¹⁾、茂木 徹¹⁾

【目的】

包装変更・剤形変更が頻繁に行われている。エラー防止対策、厚生労働省の指示によるものなど理由は様々であるが、昨今は、製薬会社の統合、販売先の変更による包装変更・剤形変更が特に頻繁に行われている。今回、薬局の立場から包装・製剤変更と医薬品情報について述べたい。

当社は性格の異なる2店舗を有する。八王子薬剤センター薬局（以下 本局）は、大学付属病院の近くに位置し1日約600枚の処方せんを応需している薬局である。一方、八王子薬剤センター駅前薬局（以下 支局）は、八王子駅に近い市街地に位置し、1日約250枚、1ヶ月に200施設以上の処方せんを広域に応需している薬局である。それぞれを比較しながら述べる。

【変更情報の入手】

薬局現場での包装・剤形変更の情報の入手は方法には次の5つがあげられよう。

1. 製薬企業MRによる情報伝達
2. 製薬企業ダイレクトメールによる情報伝達
3. 医薬品卸MSによる情報伝達
4. 調剤者が製品をみて初めて認知
5. 医薬品卸の情報誌およびWeb情報

本局における包装・剤形変更の情報入手先としては、およそ1.のMR (Medical Representative) からが4割、2.のダイレクトメールが6割である。支局への情報伝達は医薬品卸のMS (Marketing Specialist) による場合もあり、およそ1.のMR からが3割、2.のダイレクトメールが5割、3.のMS からが2割である。

変更の開始時期と、実際に薬局の現場に変更品が届くまでのタイムラグがまちまちなので5.は補完情報として利用している。しかし、知らない間に変更されていたり、変更していたのか、していなかったのか不明確な場合がある。そのような時は、医薬品卸のWeb情報が大変重宝する。

図1は株式会社SAFEのSAFE-DI (<https://www.safe-di.jp/di/main.html>) (登録制：有料)の「Weekly履歴検索」において、キーワードを「フルタイム」として検索した出

力結果であり、30件ヒットした。包装表示変更、添付文書改訂、その他の連絡について、過去の変更状況が把握できる。「HTML」の部分をクリックすると、変更状況が、どのロットの製品から変更されるのかも含めて、詳しく記載されている。

【変更状況】

表1に2006年1月から5月までの包装・剤形変更の推移を本局、支局に分けて示した。表に示したのは、患者に対して変更の情報提供を行ったものに限定している。そのため、例えば外箱のみの変更などは含んでいない。

医薬品の在庫については2006年6月の時点で本局は、内服942品目、外用319品目、注射43種類である。支局の在庫は、内服1,702品目、外用554品目、注射31品目であった。支局の内服、外用の種類が多いのは冒頭で述べたように広域処方せんを応需し、開業医からの処方せん応需も多いことで、後発医薬品を多く在庫しているからである。

当然のことであるが、本局と支局では同じ商品、規格でも、購入する包装単位が異なる。また、10錠(カプセル)シートかウィークリーシートかも異なる。よって包装・剤形の変更時期も当然異なる。

表1に示したように、本局の4月分12件の内訳は、内服8、外用3、注射1であった。この1ヶ月間の変更の内訳を表2に示した。アベンティス ファーマ(株)がサノフィ・アベンティス(株)に変更するなど、多くが、社名変更、製造販売の変更のための包装変更であった。

【患者への変更情報のお知らせ】

本局では従来、包装変更・剤形変更のお知らせは1ヶ月間薬袋に印字していた。例えば以下の通りであった。

「★★★社名マークが変わりました★★★」

ところが、日数制限撤廃により、徐々に3ヶ月処方が多くなり1ヶ月間の印字では対応ができなくなった。失敗事例として、3ヶ月分のグリベンクラミド(商品名 オイグルコン)錠を処方された患者が、薬局での1ヶ月間のお知らせ告知期間終了後に再来局したため、その患者に包装変更のお知らせについて情報提供できず、患者の自宅からの

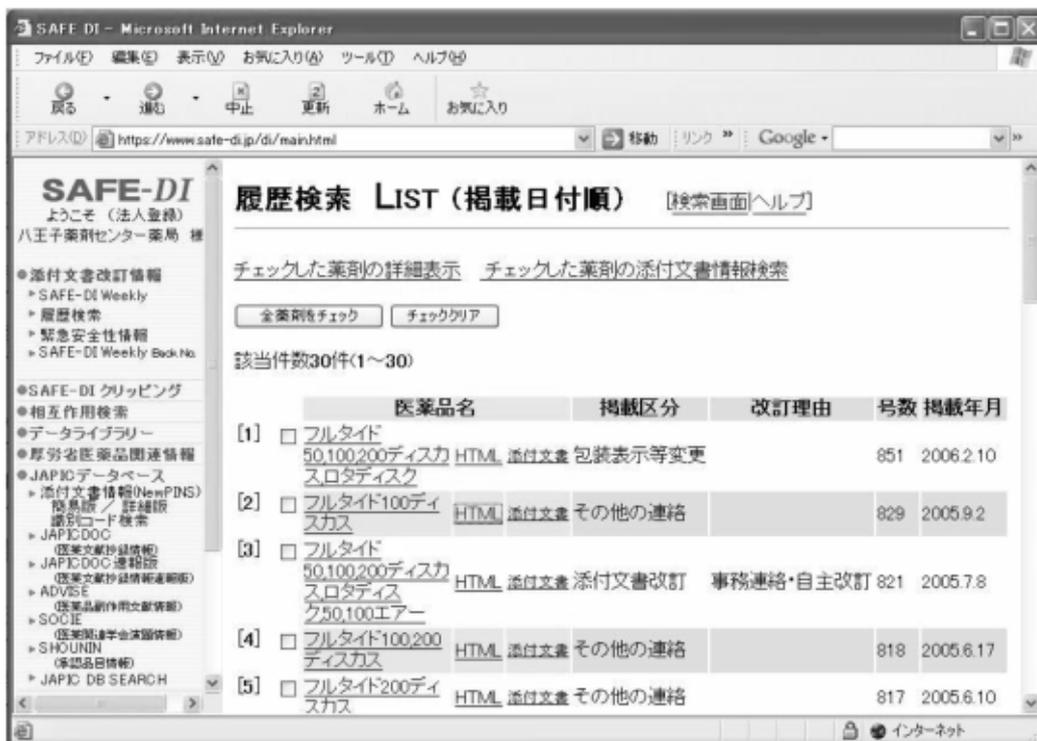


図1. 医薬品卸のサイトで、様々な過去の変更履歴を検索できる

表1. 患者に情報提供を行った、包装・剤形変更の数の推移

	本局	支局
2006年1月	11件 (内服 4、外用6、注射1)	18件 (内服16、外用2、注射0)
2006年2月	12件 (内服 4、外用5、注射3)	12件 (内服 8、外用3、注射1)
2006年3月	15件 (内服10、外用5、注射0)	24件 (内服18、外用4、注射2)
2006年4月	12件 (内服 8、外用3、注射1)	16件 (内服13、外用3、注射0)
2006年5月	7件 (内服 6、外用1、注射0)	9件 (内服 6、外用3、注射0)

電話問い合わせを受けた。

この教訓を活かし、本局では包装・剤形変更のお知らせ告知期間を、2006年7月から従来の1ヶ月から、3ヶ月に延長した。図2は薬袋での印字例である。

【変更にもなう在庫の調整】

製剤本体の外観変更が著しい場合には、ヒート製品とバラ製品で変更するタイミングを合わせる必要がある。このため、バラ製品を1つずつ分包したり、逆に、ヒート製品をばらすなどの作業が発生する。

バラ製品を分包することで、ヒート製品と変更のタイミングを調整した場合には、患者への情報提供として、図3のような注意票を添付し、口頭でも説明させていただいている。

【変更に伴う薬局での製剤写真撮影】

包装変更のたびに、薬剤情報提供書に用いる製剤写真を撮影している。これは本局、支局が別々に行っている。現在、大手メーカーのレセプトコンピューターはユーザーが画像を取り込む機能が備わっている。

【企業が作成する変更のお知らせ】

最近では、製薬企業が患者向けの包装変更のお知らせを添付していることが多い。

図4に、製薬企業が作成し、製品に添付されていた患者向けの変更説明票を示した。

Aは、グリベンクラミド(製品名 オイグルコン1.25mg

表 2. 本局の1ヶ月間の変更状況

4月3日	アマリール錠 1 mg	【表示】 会社名変更：アベンティス ファーマ(株) →サノフィ・アベンティス(株) 【個箱】 デザイン、ロゴマークを変更。
4月6日	マイスタン錠 5 mg	【表示】 製造販売元：大日本製薬(株) 販売元：アルフレッサファーマ(株) → 製造販売元・製造元：大日本住友製薬(株) 販売元：アルフレッサファーマ(株) 【PTP】 表面・裏面耳部：会社ロゴマークを削除。
4月10日	ロペミン Cap 1 mg	【表示】 販売会社変更：大日本住友製薬(株) → ヤンセン ファーマ(株) 【個箱】 デザイン変更。 【PTP】 耳部裏表 P ロゴマーク削除。
4月14日	フルタイドディスクス 200 mg	【携帯袋】 「60 回分」の文字追加
4月17日	アルドメット錠 250 mg	【表示】 会社ロゴマーク変更。 【PTP】 表面本体部：デザイン変更。 裏面本体部：含量に「mg」を追加。 「アルドメット」→「アルドメット 250」 【個箱】 デザイン、記載内容を変更し、包装形態表示、リサイクルマークを追加。
4月17日	キネダック錠 50 mg	【表示】 販売名変更 キネダック→キネダック錠 50 mg 統一商品コード・JAN コード：変更。
4月19日	アルファロール液	【表示】 会社住所表示変更。 【ラベル・個箱・元梱】 デザイン変更。
4月20日	ランタス注オプチック注	【表示】 会社名変更：アベンティス ファーマ(株)→サノフィ・アベンティス(株) 【個箱】 デザイン、ロゴマークを変更。
4月21日	ラシックス錠 20 mg	【表示】 会社名変更：アベンティス ファーマ(株)→サノフィ・アベンティス(株) 【個箱】 デザイン、ロゴマークを変更。
4月26日	オイラックス軟膏 10 g	製造チバガイギー、販売ノバルティス→製造販売ノバルティス
4月26日	フルタイドディスクス 50 mg	【携帯袋】 「60 回分」の文字追加
4月26日	グリセリン浣腸液東豊 40 mL	【個装フィルム】 印刷色変更。袋の文字青→ピンク

錠) 錠の変更の例である。

PTP 包装が、従来はロッシュ社のロゴであったものから、識別コードの「BM 300」が大きく記載されて大幅な変更となり、「糖尿病薬」という説明も加わった。この、「BM 300」とはどのような意味なのか、患者から大変心配する問い合わせを受けた。識別コードというだけでは納得していただけなかった。たしかに中外製薬のロゴとは異なるが薬局では理由がわからなかった。そこで、中外製薬に問

い合わせところ、もともと当製品を製造していたベーリンガー・マンハイムの略称 BM に由来し、この企業がロッシュに吸収合併され、ロッシュと中外の提携により、この識別番号が使用されたことが判明した。

医療消費者の立場から言わせていただければ、本来、包装には中外製薬のマークが付いているべきであり、ロッシュ社のロゴや、BM の印字は消費者の立場になっていないと感じられる。

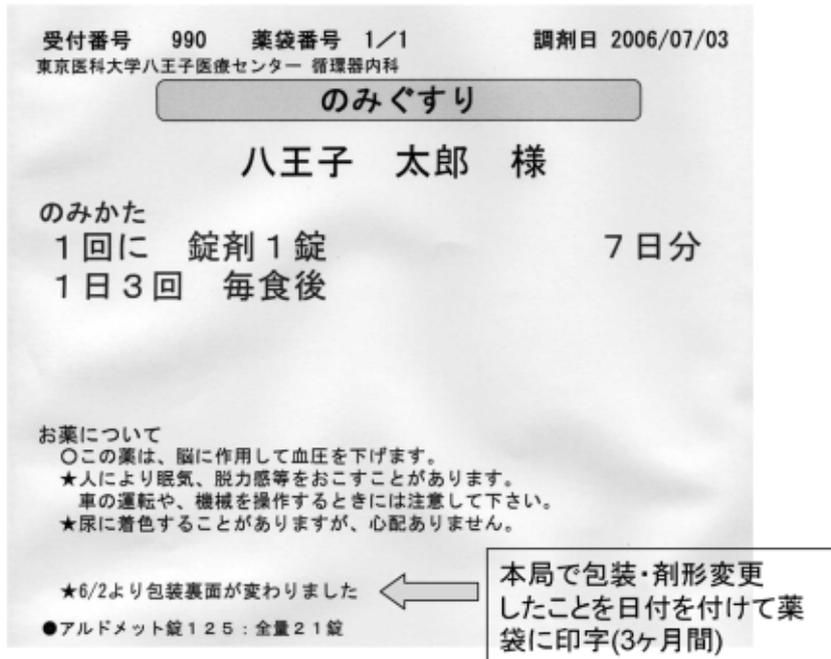


図2. 薬袋での包装・剤形変更のお知らせ例

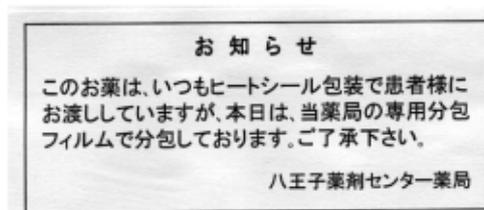


図3. パラ製品を分包することでヒート製品と変更タイミングを調整した際の患者への説明票

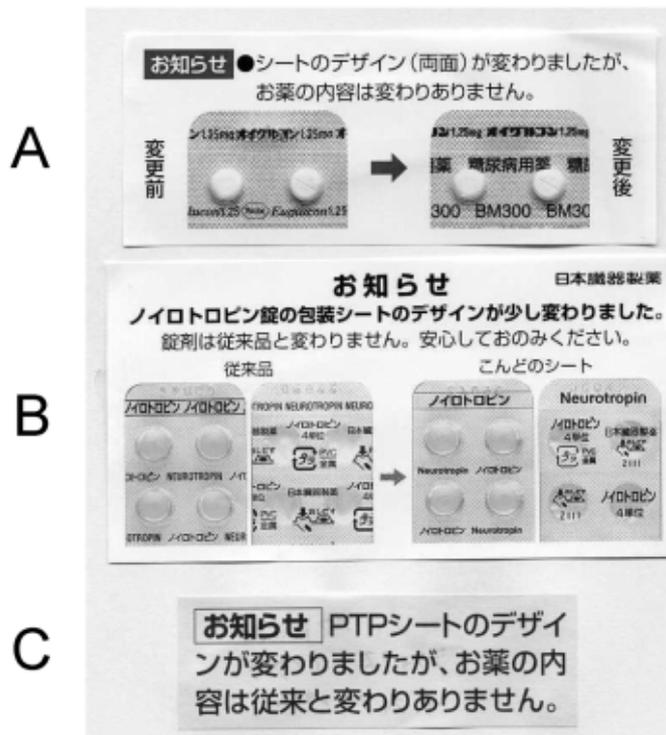


図4. 製薬企業が作成し、製品に添付されていた患者向けの変更説明票

ちなみに、オイグルコンは、2003年に、販売会社が山之内製薬(株)から中外製薬(株)に変更になっている。このように頻繁に製薬会社の変更され、そのつど医療消費者も、薬剤師も振り回されているような印象を受ける。

Bは、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤(製品名 ノイロトロピン錠)、製造販売元は日本臓器製薬株式会社である。文字が読みやすくなったが、大きな変更は認められなかった。他にも、アルミピローの使用期限・製造番号印字方式がリボン印字方式に変更されたとのことであるが、患者に説明する必要はないと判断した。

C サノフィ・アベンティス株式会社の包装

2004年8月、サノフィ・サンテラボがアベンティスの事業を統合し、「サノフィ・アベンティス」となった。わが国においても、2006年1月に会社名がアベンティス ファーマ(株)から サノフィ・アベンティス(株)に変更になった。これについての表示が、2006年1月のロットのものから徐々に変更されている。PTPも変更されているが、個箱のデザイン、ロゴマークも変更されている。表2で示した2006年4月の包装・剤形変更でも3件が該当していた。

【包装・剤形変更に伴う問題点】

1. 業務量の増加

問題点としてあげられるのは、まず、包装変更の頻度が多いことである。その変更の理由の多くは、製薬会社そのものが統廃合などにより変わってしまったことにある。生産工場の変更によることもあるが、詳細はわからない。変更されれば、その分の作業は当然増加することとなる。外観の変更によるヒヤリハット事例も増加することが危惧される。

2. 患者の不安の増加

患者への説明で窮する場合もある。「同じ成分含量で同じ製薬会社の薬ですが、外観が変更になりました。」という説明は比較的納得してもらいやすいが、「製薬会社が変わりました。」というのは、患者側にとってなかなか納得し難く、薬や薬局に対する信頼感を損なうことも考えられる。

3. 新、旧製品の逆転

患者がいつもと違う薬局へ行けば、ロットの逆転が起こる可能性があり、新包装から、旧包装へ逆戻りして、患者さんに不信感を持たれる場合も考えられる。

また、保険薬局の場合、処方せんに記載されている製品を在庫していない場合や足りない場合は、他の薬局から薬価で購入することがあるが、この際に新、旧製品が逆転することはよく経験するところである。

4. その他、職員、近隣薬局薬剤師の経験から問題となったこと

- ・高齢患者への説明で、カプセル剤から錠剤に変更になった時、理解してもらおうのが大変だった。
- ・マイソリンからプリミドン(成分表示)に変更になった時、変更について納得してもらおうのが大変だった。
- ・薬局で初めて変更について説明した時、なぜ医師からなんの説明も無いのかと、納得してもらえない時があった。
- ・環境に配慮した包装に変更と宣伝するが、患者にとって取り出しにくくなっている場合がある(近隣薬局開設者)。
- ・包装・剤形されれば医薬品卸業者に返品できなくなる。それを回避するために、製薬企業の合併の情報など、できる限り事前に情報収集するように心がけている(近隣薬局開設者)。

【併売品の問題】

これは包装・剤形変更に伴う問題点とは異なるが、併売品の問題がある。現場ではこれに関する情報が非常に不足している。

例えば、チモプトール0.5%点眼液(成分マレイン酸チモロール)は、製造販売元が萬有製薬(株)、発売元が参天製薬(株)の製品と、製造販売元が萬有製薬(株)の製品がある。それぞれ、点眼容器の外観が全く異なる。処方せんでの記載では区別できないため、処方せんに応需する薬局によって全く異なる外観の医薬品が患者に渡されることになる。ちなみに、支局では上記2種類とも在庫し、できる限り処方せん発行元医療機関の採用品と合わせるようにしている。院内で出されたものと同じ薬を出すことで、少しでも患者の不安感を少なくするためである。

【まとめ】

昨今、包装変更、剤形変更の頻度が増加している。製薬会社側にも諸事情があると思うが、世に送り出されて一旦患者に使用されれば、その薬は患者のものともいえる。安易な包装・剤形変更は避けていただきたい。薬局側が費やす労働力も相当なもので、変更によるメリットはほとんど見当たらない。

また、患者が不安にならないよう、医療提供者と患者の信頼関係を損ねないよう、適正で十分な情報提供に心がけていただきたい。

一方、薬局薬剤師は、患者の不安を招かないために、包装・剤形変更情報を的確に入手し、後追いにならないよう、適切な情報を、適切なタイミングで患者に提供していく必要があると考えられる。

包装・製剤変更と医薬品情報

エルメッド エーザイにおける付加価値型製剤の開発と情報提供

1) エルメッド エーザイ株式会社 企画部 部長

2) EMP 研究部 部長

田中 雅子¹⁾、森田 豊²⁾

はじめに

近年、口腔内崩壊錠や速崩壊型の錠剤が数多く開発されるようになった。エルメッド エーザイ株式会社では1997年にジェネリック医薬品としては本邦初の速崩壊型の湿製錠を上市し、現在までに13成分17規格を開発してきた。本稿ではこうした付加価値型の製剤開発の背景とこれらに関係する情報提供について、弊社の現状と今後の展望を紹介させていただきたい。

1. エルメッド エーザイの付加価値型製剤の開発経緯

エルメッド エーザイの親会社であるエーザイ株式会社では1989年から取り組んだ企業の意識改革を企図する様々な改革・改善活動のなかから、hhcコンセプトが生まれた。その意味するところはヘルスケアの主役が患者様とご家族、生活者であることを明確に認識し、そのベネフィット向上を通じてビジネスを遂行することに誇りをもちたいというものである¹⁾。こうした理念はエーザイの関連企業にも共有化され、各企業での行動規範となっている。

1990年初期から、先に述べたhhcコンセプトを具現化するために社内にて多くのプロジェクト活動が実行された。1992年にその中の一つとして、来るべき高齢化社会を念頭に置いたとき、包装や剤形の面から何が出来るかを追求すべく、「高齢者の使用しやすい剤形、高齢者にやさしいパッケージ等の開発」を課題としたチームが組織された。

種々の検討の結果、高齢者においても食道への滞留がなく、嚥下困難な患者にも服用しやすい崩壊の速い錠剤を具体化することとなった。当時、崩壊の速い製剤としてはR. P. Schelerが開発したZydis²⁾があったが、通常の錠剤とはかけ離れた剤形であり、汎用性を考えると満足できるものではなかったことから、独自の錠剤を開発することとした。崩壊の速い錠剤として、海外ではニトログリセリンの舌下錠に应用されている「湿製錠」があり、種々の検討の結果、これを改良することで、好適な錠剤が得られることを見出した³⁾。

製造方法は、結合剤とともに湿潤させた粉体を成形・圧縮した後乾燥するというものである。しかし、湿潤した

粉体は流動性が悪く、付着性が高いため、従来の打錠機での製造は不可能であった。これを解決するために、組織横断型のプロジェクトチームを組織し、独自の動作原理と機構を有するEMT (Eisai Molded Tableting Machine)を開発し、商業生産を開始することができた。この技術・設備に対して、製剤機械技術研究会より第1回の仲井賞が授与された⁴⁾。

一方、エーザイの目指す企業像として「一人ひとりが法令と倫理を遵守したビジネス活動を徹底し、いかなる医療システム下においても存在意義のあるヒューマン・ヘルスケア企業」を掲げており⁵⁾、ジェネリック医薬品事業はこの企業像を実現するためにも意義深いことから、前述の高齢者にも服用しやすい付加価値型製剤をジェネリック医薬品に応用し、高齢者医療でのベネフィット向上を実現すべく、1996年にエルメッド エーザイが設立された。

このように、エルメッド エーザイはエーザイの企業理念と目指す企業像実現の一環として生まれた企業であるといっても過言ではない。

エルメッド エーザイでは、こうした自社開発の付加価値型錠剤のほか、貼付面積のより小さな貼付剤や基剤構成に工夫を凝らした、蒸れにくい貼付剤、服用性のよいドライシロップ剤などを導入するとともに、最近では品揃えに対する要望も高いことから、通常の錠剤についても品目数を増やしつつある。

2. 製剤設計の考え方と設計の手順

後発医薬品の製剤は先発に遅れること、およそ10年を経て上市されるのが通例である。この間に製剤技術は進歩し、薬物の物性に対する知識・情報も深まっている。そうした環境で設計される後発医薬品は先発製剤よりも品質の良いものできて不思議ではないと考えられる。従来、後発医薬品の開発は先発医薬品の成分分量や推定される規格試験項目に関する分析に始まるとされ⁶⁾、先発製剤とできるだけ同じ製品を短期間に低コストで作ることに注力されてきた。ここ数年、種々の後発医薬品の使用促進策が実施されるのと並行して、医療機関や大学において先発医薬品と後発医薬品の品質比較評価が多数実施されるようになり、品質規格に合致することのみならず、開封時の安定性や調

剤適性、不純物のプロファイルに至るまで、様々な角度からの品質確保が求められている。

こうした動きの中で、後発医薬品メーカーも自社での製剤設計に対する注力の度を高めており、たとえば規格範囲内の類縁物質についても先発との比較評価で同等以上の製品を開発しているケースもある⁹⁾。また、先発製剤にはない付加価値を付与しようとする動きも活発となっている⁷⁾。

エルメッド エーザイでは自社開発品についてはプレフォーミュレーションを実施し、主薬の特性を十分に評価したうえで独自の処方設計を行っている。これは服用性の改善や安定性の改良など、付加価値を有する製剤を開発するためには避けては通れないステップである。このような検討を行う中で、主薬と医薬品添加物の相性が明らかとなり、これをもとに設計した製剤の安定性が先発製剤よりも優れている場合もあり⁸⁾、こうしたところにも後発医薬品の製剤設計の面白みがある。ただし、こうした設計により、先発品との生物学的同等性は確保しているが、添加物の種類は先発品とは異なるため、添加物への過敏症には留意が必要であろう。しかし、先発品も製品ごとに添加物の種類はまちまちで、後発医薬品の場合も先発品と同一の配合成分のみを使用した製品はそれほど多くはなく、品目ごとに添加物は異なるため、「ジェネリック医薬品は先発医薬品と“同じ”で価格が安い」といった形式的な受け止めは改める必要がある。また、エルメッド エーザイで販売する他社製品を導入する際には、自社で先発医薬品を対照とした比較試験を実施し、品質上先発製剤と遜色のないもののみをラインアップする努力をしている。

3. 製剤評価の例

1) 服用感

前述のように開発した湿製錠について、軽度嚥下障害患者における服用性を評価した。平均年齢 71.7 歳の軽度嚥下障害患者 (25 名) において、湿製錠 (EMP 速崩錠) と通常の素錠 (どちらもプラセボ) について服用感を調査した結果、76%で湿製錠が服用しやすいとの回答を得ることができた⁹⁾。

2) 製剤の安定性

マレイン酸エナラプリル製剤は加湿条件や開封時の錠剤物性の変化や主薬の安定性の低下が大きいことが報告されている¹⁰⁻¹²⁾。また、この薬物について先発品を含む数品目の後発品の比較評価が実施された¹³⁾。その結果、弊社製剤エナラプリル M 錠 5 「EMEC」は物性変化が少なく、開封状態においても分解物として知られているジアシド体 (DA) とジケトピペラジン体 (DKP) のどちらもほとんど生じないことが確認された。エナラプリル M 錠 5 「EMEC」の添加物は 9 割以上が非常に吸湿性の低い D-マンニトールであるために、加湿条件においても硬度の低下が低かったも

のと考えている。社内で実施したマレイン酸エナラプリルと各種賦形剤との接触試験の概要を表 1 に示す。マレイン酸エナラプリルは結晶セルロースやヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロース系添加物、無水ケイ酸やケイ酸カルシウムなどのケイ酸系添加物、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤との接触安定性が悪く、D-マンニトール等の糖類とは安定であることが確認された。さらに本製剤では DKP の増加を抑制するために微量のグリセリンを添加することにより安定性に優れた製剤とすることができた¹⁴⁾。

4. 付加価値型製剤の情報提供

付加価値を求めて服薬性や貼付感を改良し、製剤を既存 (先発) 製剤から変更 (改良) した場合の情報提供方法については大変に苦慮しているのが実情である。その背景として、薬剤の有効性・安全性といった治療学的な効果は医療関係者により十分に検証されるものの、患者様が薬剤を手にとり、服用 (使用) するまでの過程へはなかなか目が向けられず、「服用 (使用) されてこそ、真価を発揮するのが薬である」こと意識が全般的に薄いことがあげられる。

- ・この患者様はカプセル剤より錠剤が服用しやすいのではないかと？
- ・小さなサイズの薬剤が上手く摘めるだろうか？
- ・粉薬が義歯に挟まって・・・製剤が崩壊せず、薬効を期待して投与された十分な薬用量が溶解しないことはないか？
- ・介護者の手によって、粉碎・脱カプセルされ、薬剤の品質保持や効果が失われるばかりでなく、重大の副作用発現のリスクを伴うことはないだろうか？¹⁵⁾
- ・投与回数は生活スタイルには適しているか？
- ・長期投与例が増え、患者様の保管時の安定性への配慮はなされている包装か？
- ・パップ剤とプラスター剤ではどちらが取り扱いやすいか？
- ・制限を受けている関節可動域においてはどのサイズの貼付剤がよいか？

上記のように列挙すると服薬コンプライアンス向上というジャンルに包含されるかもしれないが、多忙な日々の業務においてはこのような服薬 (使用) 時のバリアは見落とされている事項かと思われる。

私ども製薬会社には、このような患者様の服薬 (使用) 時のバリアの解決へ導く製剤を開発することも使命であるが、薬剤の適正使用情報とあわせ、医療関係者の方々へ服薬に関するバリアがあることを想定していただくような情報提供を行うことも課題のひとつと考えている。

弊社では、新入・編入社員研修のプログラムとして「うらしま太郎」高齢者疑似体験プログラム¹⁶⁾を導入している。

高齢者へ変身する装具を身に付け、高齢者の精神的・肉体的変化を体感することにより、高齢者の気持ちを理解し、高齢者の不便さを実感するものである。実際の体験を通して、PTP・アルミ袋の表示・識別性、薬剤の取り出し方、アルミ袋の開封性など、薬剤が服用（使用）されるまでの過程で求められていることが発見でき、日々の医薬情報担当者としての情報提供活動において、体験に基づいた表現方法で医療関係者へ伝えることができる点で好評を得ている。

また、医療関係者からもご自身が入院して始めて患者様の気持ちを理解できたとか、咽頭疾患を患って始めて薬が飲みにくいことを知ったという経験談を伺うことや実際に服薬しやすい薬剤、使用しやすい薬剤の紹介や説明を聞いて、患者様のバリアが理解できたとの感想もいただく機会も増えている。

弊社は先に述べた企業理念である hhc コンセプトを基

本として、社名のエルメッド (Elderly Medicine) に込められたように、エルダリー（高齢者）を視点の先に置いて創立された。設立 10 年目を迎えた現在、高齢者のみならず小児を含めてのあらゆる年代、多くの患者様の服薬（使用）に関するバリアを解消・解決し、包装・製剤の改良をすることが求められていることを再認識している。服用する患者様だけではなく、調剤する薬剤師さんにとっても扱いやすい製剤であることに加え、服薬指導に際しても製剤改良のメリットが十分に患者様へ伝えられるような情報の付加も望まれている。多くのバリアを取り除き、改良が求められる医薬品の重要性を「バリアフリー製剤 開発のコンセプト（表 2）」としてまとめたい。

5. 今後の情報提供のありかた

前述のコンセプトによる包装・製剤改良は新薬開発のライフサイクルマネジメントとしても実施されているが、

表 1. マレイン酸エナラプリルと各種医薬品添加物との接触試験結果

添加物	評価	コメント
主薬のみ	◎	変化なし
マンニトール	◎	変化なし
キシリトール	◎	加湿で潮解
ソルビトール	○	加湿で、潮解、60°Cで僅かな DKP あり
コーンスターチ	△	40°C75%RH で僅かに DKP、60°Cで DKP
乳糖	◎	変化なし
ショ糖	◎	変化なし
PCS	○	60°Cで DKP あり（コーンスターチより安定）
アビセル PH 101	×	加湿で DA、加温で DKP が多い
PVP-K 30+Avicel	△	加湿で DA、加温で DKP が多い
L-HPC LH 22	△-×	DA は少なく DKP 多い
AcDiSol	×	DKP 多い
PVPP-XL	×	DKP 多い
グリチルリチン酸	△	加湿で DA、加温で DKP が多い
GK 2	×	加湿で DA、加温で DKP が多い
不溶性サッカリン	○	外観変化なし
アスパルテーム	△	アスパルテームのピークあり
バニリン	△	バニリンのピークあり
メントール	○	外観変化なし
フローライト R	×	加湿加温とも DA が多く、DKP は僅か
アエロジル 200	×	加湿で DA、加温で DKP が多い
アエロジル 200 混合のみ	×	同上、混合のみのほうが分解物は少ない
サイリシア	×	加湿で DA、加温で DKP が多い
ステアリン酸カルシウム	×	MgSt より安定
ステアリン酸マグネシウム	×	加湿で DA、加温で DKP が多い
滑沢粉	△	コーンスターチより分解物少ない

◎：安定、○：ほぼ安定、△：やや不安定
 ×：不安定、××：極めて不安定

DKP：ジケトピペラジン体
 DA：ジアシド体

表 2. バリアフリー製剤開発のコンセプト

項目	内容	参考事例※
製剤設計	<ul style="list-style-type: none"> ・ 疾病・病態に即した服薬しやすい剤形を選択する (一般的には錠剤が好まれるが、口腔内崩壊錠、速崩壊錠やゼリー製剤、分包液剤等) ・ 年齢/性別を意識した剤形である ・ 取り出した薬剤を摘んで、口まで運びやすい形状・サイズである ・ 薬剤の刻印や印字など、識別性確保のための工夫がある ・ 調剤者にとって、取り扱いやすく調剤時の誤差や損失が少ない ・ 薬局での使用や患者さまの保管時を想定した安定性(吸湿防止や遮光性)が検討されている ・ 外用剤における患部への貼付しやすさ、貼付時のトラブルが軽減できる 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 普通錠⇒湿製錠(M錠)へ変更※1 ・ 特殊成型機による製造※2 ・ カプセル⇒錠剤へ変更 ・ 錠剤⇒ドライシロップ剤へ変更 ・ 粒剤⇒自動分包機での重量損失率を改善、服用時の投薬カップへの付着を軽減する粉剤へ変更 ・ 錠剤⇒粉碎の必要がない粉剤へ変更 ・ パップ剤を透湿性/サポート感があるプラスチック剤へ変更
包装・表示	<ul style="list-style-type: none"> ・ PTP・アルミ袋等に表示されている文字サイズ、色調が見やすい ・ 患者様の理解を得られる記載内容である ・ 製剤や PTP シートに成分名の記載がある ・ 薬効領域によっては服用方法の記載が必要である ・ PTP・個装箱等より薬剤を取り出しやすい ・ 保管管理、廃棄方法・分別が簡便である ・ 過誤防止への配慮がある (現在提案されている RSS コードは医療関係者にとって管理上のメリットはあるが、患者様にとっての識別性をさらに向上させる工夫も必要と考えている。) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PTP 表示へ一般名を記載※3 ・ 外用剤を取り出しやすく、個包箱を開封しやすく変更※4 ・ 外用剤個装袋へ使用期限表示 ・ 製品名を誤用防止の観点より一般名を含んだ名称へ変更※5
情報	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医師、薬剤師、看護師、介護者、患者様等と多岐にわたる対象者へ適切な時期・方法で情報提供する ・ 患者様向け指導せん等が適正な使用に役立つ内容である ・ より進化する製剤や包装の情報収集ができる体制である 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 湿製錠の服用感を説明する指導せんの提供 ・ 医療関係者へ口腔内崩壊錠と湿製錠の違いを正確に伝える Q&A 集の提示

※：エルメッド エーザイにおける製剤・包装等の変更例の一部

後発医薬品においても付加価値を求めた製品として開発されている。¹⁷⁾

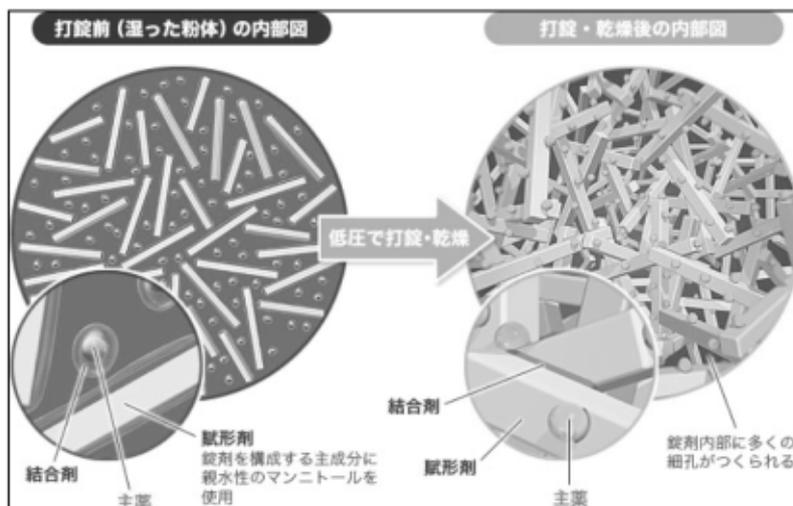
本稿のテーマとは若干それることをお許しいただきたいが、後発医薬品使用促進の動きの中で、医療関係者だけではなく患者様(一般生活者)にも薬剤費・医療費軽減の意識が芽生えつつあるが、その一環として2006年4月より処方せん様式が変更され、患者さん自身へ後発医薬品の選択権が移行しつつある。しかしながら、「有効成分は先発品と同じ、お薬代が2割～7割安い」という情報のみが先行し、製剤改良のメリット等は十分に理解されず、浸透していないと考えられる。

後発医薬品の選択にあたっては、その低薬価で良質な製品、個々の患者さんに適した製剤工夫の見極めが薬のソム

リエとして期待されている薬剤師の職能が発揮されるところである。

一方、私ども製薬企業にとっては、バリアフリーを求めて改良された製剤・包装の工夫をどのような表示や表現方法で医療関係者等への確に伝えることができるか、個々の患者さんへ説明していただく説明用資料や説明方法のご提案などが大きな課題であると考えている。

また、製剤改良のみならず、包装・変更等の情報提供方法については各社工夫されているところであろうが、弊社は医薬情報担当者による伝達のみならず、ご採用施設へのダイレクトメール、参画している「医薬品情報BOX」¹⁸⁾を介してのお知らせ、ホームページ掲載¹⁹⁾での提供を行っている。



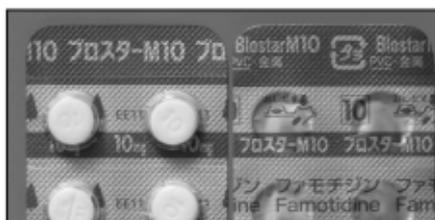
※ 1 普通錠⇒湿製錠 (M錠) へ変更



※ 2 特殊成型機による製造



※ 4 外用剤を取り出しやすく、個包箱を開封しやすく変更



※ 3 PTP 表示へ一般名を記載

類似販売名による誤用防止のお知らせ
 医療従事者の方へのお願い

プラビックスとプラトックス
 販売名が似ておりますので、とり違いに十分ご注意ください。

プラビックスは 抗血小板剤です。	プラトックスは 血圧降下剤です。
プラビックスs25mg プラビックスs75mg	プラトックスNa1 プラトックスNa2

※ 5 製品名を誤用防止の観点より一般名を含んだ名称へ変更

紙媒体と電子媒体にて情報の質や量の充実を図っているところであるが、商品情報センター (フリーダイヤル) へ寄せられるお問い合わせでは、医療関係者等との対話を通して、「わかりやすい、一人ひとりの患者さんを視点においた生きた情報提供のあり方」をご教示いただくことも多く、製剤・製品の改良へ結びつく重要な機会であると認識している。

6. おわりに

医薬品の包装・製剤変更に関する情報提供は約 400 件/月とその頻度は多く²⁰⁾、情報の分類・整理には配慮が必要とのことである。

医薬品の製造・流通・処方や調剤・服薬といった様々な場面でトラブルの発生がなく、効率・効果的な情報提供と

ともに、バリアフリー製剤が「適剤適所」で新しい歴史を作っていけるように、課題をひとつひとつ解決していきながら、製薬企業としてさらに服薬（使用）しやすい次世代技術の製剤を上市していきたいと考えている。

引用文献

- 1) エーザイ株式会社ホームページ：<http://www.eisai.co.jp/company/mission.html>
- 2) H. Seager, Drug-delivery products and the zydys fast-dissolving dosage form, *J. Pharm. Pharmacol.*, 50, 375-382 (1998)
- 3) 対馬勇禧、EMPにおける速崩錠の開発、製剤機械技術研究会第6回講演会講演要旨集 pp 5-10(1997)
- 4) 対馬勇禧、新規速崩錠及び湿潤粉体打錠機の開発、製剤機会技術研究会誌、10(4)5-17(2001)
- 5) 島田隆司、「ジェネリック医薬品戦略」pp 67、情報機構(2004)
- 6) 鳴戸郁江ら、ファモチジン注射薬に関する後発医薬品の評価、医療薬学フォーラム 2005/第13回クリニカルファーマシーシンポジウム要旨集、pp 231 (2005)
- 7) 並木徳之、臨床で待望の Value-added Generics、ファームテックジャパン、20, 49-58 (2004)
- 8) 特開 2002-20282
- 9) 松里軒浩一ら、速崩壊錠に対する軽度嚥下障害患者の評価、医療薬学、29, 648-651 (2003)
- 10) Shiromani PK, Bavitz JF : Effect of moisture on the physical and chemical stability of granulations and tablets of the angiotensin converting enzyme inhibitor, enalapril maleate. *Drug Dev. and Ind. Pharm.* 12 (14), 2467-2480 (1986)
- 11) 池内克治ら、各種アンジオテンシン阻害剤の製剤学的評価、日病薬誌、29, 1019-1022 (1993)
- 12) 間宮美知雄ら、無包装状態における各種マレイン酸エナラプリル製剤の安定性、医薬ジャーナル、37, 2685-2689 (2001)
- 13) 松浦克彦ら、後発医薬品採用のための品質評価-マレイン酸エナラプリル状における検討-, 医療薬学、32, 306-313 (2006)
- 14) 特開 2001-131068
- 15) 加藤 真由美、ナースが本当に知りたい薬の知識、*Nurs Today*, 18(12), 138-139(2003)
- 16) 「うらしま太郎」高齢者疑似体験プログラム <http://www.wac.or.jp/urashima/pages/koureishagiji.html>
- 17) 有山 良一ら、ジェネリック医薬品の選び方・使い方：内服薬、薬局、57(1), 33-41(2006)
- 18) 医薬品情報BOX on the Web <https://www.nichiyaku.org/>
- 19) エルメッド エーザイ株式会社ホームページ <http://www.emec-med.com/>
- 20) 大和田 邦明ら、医薬品の包装・製剤変更に関する情報提供の現状と課題、日本薬学会年会講演要旨集、126th(2), 166(2006)

包装・製剤変更と医薬品情報

補正用塩化カリウムプレフィルドシリンジの光安定性試験

新潟大学医歯学総合病院 薬剤部

坂爪 重明、太田多佳子、笹原 一久、外山 聡、佐藤 博

1. はじめに

新潟大学医歯学総合病院では、薬事委員会の機能として医師より新規採用の申請を受けた薬剤について、インタビューフォーム、海外文献、成書、専門雑誌、MEDLINE、メーカーからのヒアリング等により、有効性・安全性・経済性などについて調査（主に薬剤師）を行う。その調査内容を薬事委員会に事前資料として提出し、採用の可否を審議する。特に重篤な副作用が懸念される医薬品については副作用発現の傾向分析、臨床上の注意点の明確化、使用基準等を設定し、継続的な調査を行って医薬品の適正使用に努めている。

今回、昨今のカリウム製剤誤投与による医療事故（急速静注による死亡事故など）に対応するため、当院医療安全管理部より従来から使用してきた塩化カリウムアンプル製剤からプレフィルドシリンジ（塩化カリウム補正用注射液充填済み、図1）への切り替えが申請された。プレフィルドシリンジはアンプルカットによるガラス片の混入や、外気からの細菌汚染などのリスク軽減、さらに薬剤の吸引、容器への薬剤名の記入が不要となり、作業面でも効率的であるなどの利点があるため、幅広く使用されてきている。今回、申請された補正用塩化カリウムプレフィルドシリンジには三方活栓からの急速静注を避けるため専用針しか接続できないように工夫されている。さらに、他製剤と識別する目的で、着色剤としてリン酸リボフラビナトリウム

が使用されている（1シリンジ20mL中リン酸リボフラビナトリウム6mg）。このように様々な工夫・配慮されている製剤の使用は、医療従事者にとって、この上なく期待されるものと一見思われる。しかしながら、着色剤として使用されているリン酸リボフラビンは光によって分解されることが知られているが、この製品には遮光が施されておらず、外箱から出す際には1本ずつ遮光袋に入れる必要がある（簡単な遮光袋が添付されているのみ）。年間に数万本使用する製剤で、1本ずつ遮光袋に入れることで調剤業務量が増大し、さらに交付後の病棟における管理状態を把握することが難しい。我々はメーカーより、社内資料に基いて、外箱から出して2週間未満であれば遮光しなくとも安定性に問題はないとの情報提供を受けた。しかし、医薬品採用に先立って当院薬剤部・医療安全部・看護部等各関連部署との話し合いにより、病院独自の品質試験調査を行うこととなった。当院では通常使用する状況を想定した光安定性試験（外観変化、pH変化、リン酸リボフラビン含有量）を行ったので報告する。

2. 方法（表1）

試験対象薬：1モル塩化カリウムプレフィルドシリンジ
（リン酸リボフラビナトリウム6mg含有、ブリスト
ター包装、規格pH5—6.5）

測定項目：外観変化、pH、リン酸リボフラビンの含有量（吸光度）、照度

測定調査日：0, 3, 7, 14, 21, 28

試験実施場所：

- ①西館11階ナースルーム 棚の中
- ②西館11階ナースルーム 机の上
- ③薬剤部薬品管理室 棚の中
- ④薬剤部薬品管理室 机の上
- ⑤新西病棟7階 窓際

3. 結果

(1) 外観変化（表2）

- ・条件⑤（遮光袋なし、>2,500 Lux）で保管後7日目に浮遊物、および退色を認めた。
- ・条件②（遮光袋なし、500 Lux）で保管後21日目に混濁、



図1. 高濃度塩化カリウムプレフィルド製剤

表 1 . 試験条件

	試験実施場所	照度 (Lux)	遮光袋	測定日
①	西館 11 階ナースルーム 棚の中	200-300	あり / なし	Day 0, 3 7, 14 21, 28
②	西館 11 階ナースルーム 机の上	500		
③	薬剤部・薬品管理室 棚の中	200		
④	薬剤部・薬品管理室 机の上	500		
⑤	新西病棟 7 階 窓際	>2,500		

表 2 . 外観変化 (遮光袋なしの条件)

	試験実施場所	Day					
		0	3	7	14	21	28
①	西館 11 階ナースルーム 棚の中	—	—	—	—	—	—
②	西館 11 階ナースルーム 机の上	—	—	—	—	+	+
						わずかに混濁	わずかに混濁
③	薬剤部・薬品管理室 棚の中	—	—	—	—	—	—
④	薬剤部・薬品管理室 机の上	—	—	—	—	—	—
⑤	新西病棟 7 階 窓際	—	—	+	+	++	+++
				結晶状	結晶状・粒 子状 混濁	結晶状・粒 子状 混濁	結晶状・粒 子状 混濁

退色を認めた。

(2) pH の変動 (図 2)

- ・条件⑤ (遮光袋なし, >2,500 Lux) で保管後、pH は急激に低下し、3 日目まで 4.4 であった。
- ・条件② (遮光袋なし, 500 Lux) で保管後、pH は経時的に低下し、14 日目まで 4.5 であった。
- ・条件④ (遮光袋なし, 500 Lux) で保管後、pH はゆるやかに低下し、28 日目まで 4.7 であった。

(3) リン酸リボフラビンの含量の変動 (図 3)

pH 低下が認められた条件②, ④, ⑤について、リン酸リボフラビンの含量を測定した。

- ・条件⑤ (遮光袋なし, >2,500 Lux) で保管後、含有量は急激に減少し、3 日目まで 1.9 mg/20 mL, 7 日目まで 0.3 mg/20 mL であった。
- ・条件② (遮光袋なし, 500 Lux) で保管後含有量は経時的に減少した。
- ・条件④ (遮光袋なし, 500 Lux) で保管後含有量はゆるやかに減少した。

4 . 考察

プレフィルドシリンジの光安定性試験の結果、照度が強い環境においては曝露僅か 3 日後に、また通常の作業場所であるナースルームおよび薬品管理室においても 14 日後には、プレフィルドシリンジ内容液の pH 低下およびリン酸リボフラビン含量の低下が認められた。酸性条件下におけるリボフラビンの光分解過程において、ルミクロム、

HCHO、及び HCOOH などが生成されることが知られている (図 4)^{2),3)}。従って、pH 低下の原因としては、HCOOH の生成したためと考えられた⁴⁾。混濁や浮遊物が認められた以上、注射剤として使用は不可能である。シリンジ内には注射用蒸留水、塩化カリウム、リン酸リボフラビンナトリウムしか含まれておらず、混濁の原因はリン酸リボフラビンナトリウムの分解物であると考えられた。

5 . まとめ

この製品は遮光袋にシリンジを充填した製品では問題は無かったが、光に曝露した状態ではわずか数日で製品の劣化が現れた。このような製品ではたとえ外箱から出してすぐに遮光袋に保管しても病棟へ搬送された後、1) 病棟で完全に遮光された状態で保管されていたかどうか確認が難しいこと、2) 遮光袋に使用期限が明記されていないことから、不良在庫のチェックなどの確認のために袋から何回も出し入れされた場合、光の影響が懸念されること、3) 病棟から薬剤部に返品された場合、病棟での遮光状況が不明なため、廃棄の措置を取らなければならないこと、4) 「調製時間の短縮」を有用性の一つに挙げるキット製品であるにも関わらず、1 本ずつ遮光袋に入れる手間がかかるという矛盾をもつことなど多くの問題点が露呈された。

一般的には、製品識別に関してリスクマネジメントの観点から、注射液に着色することが増えてきている。今回のプレフィルドシリンジの場合、大きな製剤設計上の間違いを犯している。一つは着色色素としてのリン酸リボフラビ

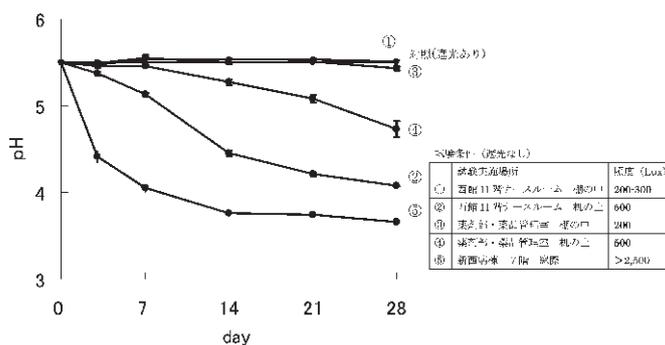


図2. 塩化カリウムプレフィルドシリンジ製剤における pH の経時変化

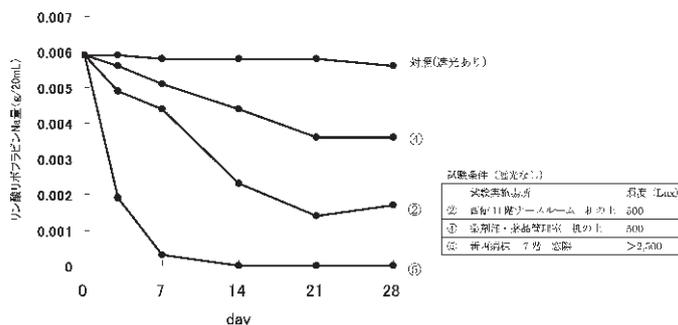


図3. 塩化カリウムプレフィルドシリンジ製剤におけるリン酸リボフラビン Na の経時変化

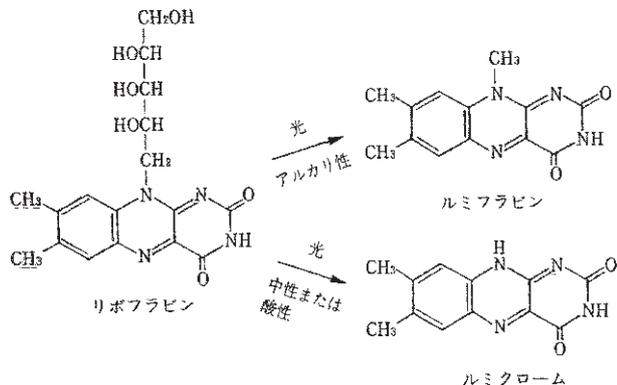


図4. リン酸リボフラビン Na の光分解

ンの含量を通常の基準より多めにしたため、光分解の影響が顕著に出現し、本来の注射液の安定性に齟齬が生じたことである。二つ目は、光分解の可能性を関知した段階で、その遮光対策を通常はシリンジ本体に施すべきところを、工場生産ライン等の問題とコストパフォーマンスの関係から、遮光袋の添付という安易な方策を採ったことにある。

プレフィルドシリンジの操作性、作業効率の利点から、多忙な看護業務を支援するために、製品のコスト高にはある程度目を瞑って、これらを導入する施設が増えている。しかし、包括医療である DPC 導入病院が増えてきている環境下、医薬品費と並んで医療材料費の削減が一大経営指標となりつつある。プレフィルドシリンジは、二つの性格を併せ持つ製品であるため、そのコストについても再度、

考察の対象になると思われる。今回のリスクマネジメント対策である着色に関しても、看護サイドの要望を重視するあまり、単純に色が濃ければよいという判断が優先し、一方、製品の品質に関してのエキスパートである薬剤師あるいは薬学からのアドバイスを製品に反映しなかった点が、製品開発上の大きなミスに繋がったともいえる。医療器具メーカーによる医薬品販売の盲点ともいえよう。

また、通常、目薬などで多く見かけるが、調剤時に薬剤師が、投薬時に患者が遮光袋を装着あるいは脱着するなど手間がかかるケースがある。今回のプレフィルドシリンジの遮光と類する問題であり、容器自体への遮光措置を施すなど、包装への配慮が今後必要となろう。特に後発医薬品において、先発医薬品にはない包装容器の工夫が見られるものがあることから、今後、医療費抑制対策だけでなく、包装容器の利便性と安全性の観点からの後発医薬品メーカーの努力を医療機関として期待したいものである。

引用文献

- 1) 坂爪他、医薬品相互作用研究, 25, 35-37, 2001
- 2) 第十四法改正 日本薬局方解説書 C 3028
- 3) 狐塚他、現代衛生化学改訂第2版, 84-84, 1989
- 4) 井上他、ビタミン, 8, 248, 1955

包装・製剤変更と医薬品情報

包装・製剤変更に関する医薬品情報の現状とこれから

JJDI 編集委員会

本特集を企画するにあたって

医薬品の包装・製剤変更の内容は、表示、色、形、材質変更など多岐にわたっており、その頻度も現在は、約400件/月と非常に多い。しかし、医薬品の包装・製剤変更に関する情報は、標準化されておらず、各医療機関・薬局では、個別に対応しているのが現状である。医薬品は、おおむね製薬企業から、医薬品卸、医療機関・薬局という流通経路にのって、患者・消費者に届けられる。包装・製剤変更に関する情報提供に不足や不備があると、様々な場面でトラブルの原因となるばかりか、ときには医薬品の不適正使用や投薬ミスを招くと考えられる。

本誌編集委員会では、医薬品適正使用およびリスクマネジメントの観点から、それぞれの現場で医薬品の包装・製剤変更に関する情報はどのように取り扱われているかを理解し、その現状と課題を互いに共有することを目的として、「包装・製剤変更と医薬品情報」の特集を企画した。

本特集の構成

本特集のコンテンツは以下の通りである。

特集
1. 製薬企業の立場から 日本製薬団体連合会 大澤總弘
2. 医薬品卸の立場から スズケン(株) 岡田 均
3. 開局薬局の立場から 八王子薬剤センター 下平秀夫他
4. エルメッドエーザイにおける付加価値型製剤の開発と情報提供 エルメッドエーザイ(株) 田中雅子他
5. 補正用塩化カリウムプレフィルドシリンジの光安定性試験 新潟大学医歯学総合病院薬剤部 坂爪重明他

本特集にあたり、Infor-view では、「医薬品の包装設計における基本的理念」に関して、創包工学会の三浦秀雄先生に「品質維持」、「使用性」、「情報伝達性」の3つの要

素に分けて概説いただいた。特集の1、2、3では、製薬企業、医薬品卸、臨床現場(本特集では薬局)、それぞれの立場から、包装・製剤変更に関する医薬品情報の対処法やその工夫、さらには問題点や課題の現状について述べていただいた。さらに、4、5では、製剤変更の具体的事例として、製薬現場における改良製剤の開発とその情報提供に関する事例、並びに、医療機関(病院薬剤部)主導で製剤変更に対する評価を行った事例をそれぞれご紹介いただいた。

本特集のまとめ

本特集をうけて、包装・製剤変更に関する医薬品情報の流れに関して、各現場の果たす役割をまとめた(表)。各現場での役割を医薬品情報の収集、(再)構築、提供(伝達)、評価、提案(フィードバック)の観点から分類、整理したものである。

表. 包装・製剤変更情報における各現場の果たす役割

製薬企業
・包装・製剤変更情報の構築 ・ <u>医薬品卸</u> 及び <u>医療機関・薬局</u> への包装・製剤変更情報の伝達
医薬品卸
・包装・製剤変更情報の製薬企業からの収集 ・包装・製剤変更情報の評価、製薬企業への提案(フィードバック) ・包装・製剤変更情報の再構築と <u>医療機関・薬局</u> への情報の伝達
医療機関・薬局
・包装・製剤変更情報の製薬企業及び <u>医薬品卸</u> からの収集 ・包装・製剤変更情報の職場内での伝達 ・包装・製剤変更情報の評価、製薬企業への提案(フィードバック) ・包装・製剤変更情報の再構築と患者への提供

本特集では、包装・製剤変更に関する情報提供法(受け手からは収集法)に関して、すべての医療機関・薬局に対して確実に情報を伝達する体制を強化すること、特に職場内の各医療従事者にまで、確実に情報を届ける体制を整え

ることが課題としてあげられた。医薬品卸、臨床現場からは、実際の医薬品の包装・製剤変更と変更通知文書の入手時期のずれの問題、包装・製剤変更による旧医薬品の返品の問題や新旧医薬品が長期で混在する場合の判別しにくさの問題、患者への情報提供書の画像差し替えの手間等、業務量や在庫管理など業務の効率化にも直結する問題点が多く挙げられた。

編集委員会からの意見

今回の特集で、提供された情報の管理(分類、整理)、重要性の判断(情報提供の必要性の判断)、そして提供法は、医療機関・薬局にゆだねられている現状が浮き彫りにされたように感じる。包装・製剤変更に関する医薬品情報が分類、整理され、どの医療機関・薬局においても、必要な情報を必要な形で患者に提供できる体制を早急に整えること、すなわち、収集された情報を最適な形に再構築する取り組みを行っていく必要があるだろう。一方で、変更に伴う実質的な業務量の増大を考慮すると、各医療機関・薬局がこれらの情報の再構築を個別に一から行うことは極めて非効率かつ困難である。各現場の協力体制のもと、各製薬企業から出される情報を一元管理する取り組みが強く望まれる。また、包装・製剤変更情報の規格化・標準化も必要であろう。製薬企業による変更要因の減少とそれに伴う変更頻度の減少にも同時に期待したい。

本特集では、病院薬剤部による製剤変更の評価の事例を紹介したが、臨床現場は、包装・製剤変更の評価や製薬企業への情報のフィードバックに、より積極的に取り組んでいくことも重要であろう。加えて、包装・製剤の改良にあたり、事前に臨床現場から包装・製剤変更に対する人間工学を加味した客観的な評価を得ることも、双方の理解を深めるとともに、変更の最適化と頻度の減少につながるひとつの対策として、提案したい。新医薬品並びに包装変更医薬品の外観類似(特に、併用頻度の高い医薬品同士や注意薬剤との類似)を極力回避するためには、医薬品外観データベースの構築とそれを活用した事前評価の取り組みも有用であろう。

最後に、「包装・製剤変更と医薬品情報」を取り上げた本特集が、製薬企業、医薬品卸、医療機関・薬局における包装・製剤変更に対する取り組みへの理解を深め、より良い方策を見いだす糸口になれば幸いである。本企画にご賛同いただき、ご執筆を賜った寄稿者の先生方に、この場を借りて感謝申し上げます。

施設紹介

日本薬剤師会中央薬事情報センターの活動

日本薬剤師会 中央薬事情報センター
部長 向井 呈一

1. はじめに

日本薬剤師会は、都道府県薬剤師会の会員薬剤師をもって組織される社団法人である。

薬剤師は、都道府県薬剤師会を経て任意に加入できる。現在、日本薬剤師会の会員数は、10万人弱であり、約24万人の届出薬剤師数に対して、組織率は約4割である。

会員の職種別構成はおおよそ、薬局や薬店に勤務する薬剤師が7割、病院・診療所薬剤師が1割、医薬品販売業薬剤師や行政薬剤師、製薬企業薬剤師等が残り2割を占める。日本薬剤師会は、薬局が構成員ではない。薬剤師の個人個人が構成員である。

現在、日本薬剤師会が力を入れている活動は、薬学教育6年制に向けた実務実習受け入れ体制の整備、生涯学習の推進、医薬分業の質的向上など、薬剤師の職能向上をさせるためのものが多い。

中央薬事情報センターは、薬剤師会の中の一部署であり、医薬品情報活動を主に担っている。

2. 中央薬事情報センターが関与する委員会活動

中央薬事情報センターの活動は、大別すると会内の委員会事務局としての仕事と患者・市民からの電話薬相談を応需する仕事とに分けられる。

現在、日本薬剤師会では20委員会、8検討会、3特別委員会が動いている。中央薬事情報センターは、そのうちの3委員会、4検討会、1特別委員会(DI委員会、DI委員会医薬品情報評価検討会、DI委員会薬価基準収載品目検討会、調剤業務委員会、薬局製剤・漢方委員会、職能対策委員会DEM事業検討会、職能対策委員会情報システム検討会、アンチ・ドーピングに関する特別委員会)の事務局を担当し、各種作業を行っている。

1) DI委員会

各都道府県薬剤師会にも薬事情報センターが設置されている。この全国の薬事情報センターをどのように有機的に連携し、活かしていくのか、また、各薬事情報センターがどのように情報提供を行うのか、総合的な方向性について

検討を行っている。

2) DI委員会医薬品情報評価検討会

日本薬剤師会は、適切な時期に的確な医薬品の評価情報を現場の薬局に提供することが重要と考え、1994年10月、医師を含む専門家からなる標記検討会を設置し、評価した医薬品情報(DSU解説、新医薬品の解説)を作成している。作成された情報は、日本薬剤師会付録『日薬医薬品情報』に掲載するほか、DSU解説についてはインターネットの本会ホームページ上にも公開している。

(1) DSU解説

日本製薬団体連合会が発行する“Drug Safety Update (医薬品安全性対策情報)”は添付文書の改訂部分の提示のみで解説が付されていない。そこでDSUに掲載された品目のうち、現場で大切なものや頻繁に取り扱うものについて解説記事を作成している。内容は、改訂の理由、発症機序、症例の概要、薬局での留意事項など。平成17年度までに482品目の解説を作成している。

(2) 新医薬品の解説

新開発医薬品を類薬などと比較し、服薬指導に役立つ実践的な情報として作成し、『日薬医薬品情報』に掲載している。平成17年度までに64成分について解説を作成。

3) DI委員会薬価基準収載品目検討会

厚生労働省から、新医薬品を薬価基準に収載することの可否について日本薬剤師会に諮問される。それについて検討するのが本検討会であり、その検討を経て作成されるのが『日薬医薬品情報』の「新薬紹介」である。

4) 調剤業務委員会

『調剤指針(薬事日報)』の改訂について検討を行っており、4月に改訂版を発刊している。

5) 薬局製剤・漢方委員会

薬局における製造販売(薬局製剤)は処方せん調剤とともに薬局固有の業務であり、職能を発揮する上で大切な業務である。薬局製剤・漢方委員会は、その指針である『薬局製剤業務指針(薬事日報)』について時代の要請に合わせ

るための改訂作業を行っている。また、薬局製剤を普及するため、代表的な処方解説した『作ってみよう薬局製剤(薬事日報)』並びに『続・作ってみよう薬局製剤(薬事日報)』を作成・発刊している。

6) 職能対策委員会 DEM 事業検討会

日本薬剤師会では平成 14 年度から、DEM(薬剤イベントモニタリング: Drug Event Monitoring) と称し、医薬品の使用に伴うイベント情報を薬局から収集している。平成 14 年度は抗アレルギー薬による眠気、平成 15 年度はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬による咳、平成 16 年度はプロトンポンプ阻害薬による味覚異常、平成 17 年度スタチン系薬剤による筋肉痛・脱力感等、について調査を実施した。報告件数は、平成 14 年度が約 9 万 4 千件(保険薬局の 25%程度が報告と推定)、平成 15 年度が 10 万 4 千件(保険薬局の 25.0%が報告)、平成 16 年度が約 7 万 6 千件(保険薬局の 25.5%が報告)、平成 17 年が約 18 万 1 千件(保険薬局の 20.9%が報告)であった。薬局では診断行為できないため、モニターできるイベントは限定されるが、報告数は極めてが多く、発生頻度についてはかなり確からしい結果が得られると思われる。平成 16 年度に実施したプロトンポンプ阻害薬服用者の味覚異常の発生頻度を表 1 に示す。

なお、平成 17 年度報告した保険薬局の割合が低下しているが、これは報告方法を紙媒体からインターネットに移行

したためと考えられる。

7) 職能対策委員会情報システム検討会

本検討会並びに DI 委員会で構築してきた情報システムには下記のようなものがある。

(1) FAX を活用した日薬ニュース

日薬ニュースは、会員の所属する施設に対し、日薬から直接にファクシミリでタイムリーな情報を提供するシステムである。通常、定期的に月に 1 回、業界の重要な動きや日薬の活動を伝達する。そのほか、緊急情報を会員施設に提供すべきときには、このシステムを使い、適宜、情報伝達を行う。また、企業情報のうち、たとえば緊急安全性情報、回収情報など薬局業務にとって重要なものについても、このシステムを介して会員施設に情報提供が行われている(表 2)。

都道府県薬剤師会を経由して約 4 万薬局が登録されており、配信先については常にメンテナンスが行われているので、緊急対応の可能な情報伝達手段である。

(2) 医薬品情報 BOX

製薬企業は 24 時間体制で添付文書等の定型情報を提供するファクシミリ BOX を用意してきたが、各社のファクシミリ BOX を利用するためには各社毎に利用の申し込みをしたり、それぞれの社から提供される情報リストを上手に管理する必要がある。そこで、日本薬剤師会は、日本病

表 1. 調査当日におけるプロトンポンプ阻害薬使用患者の味覚異常の発生頻度

	出ている	出していない	不明	合計	発現率
オメプラゾール	21384	740	862	22986	3.3%
ランソプラゾール (Cap)	22704	746	947	24397	3.2%
ランソプラゾール (OD)	11695	399	535	12629	3.3%
ラベプラゾール	12198	457	498	13153	3.6%

表 2. 平成 18 年に配信された日薬ニュース号外

配信月	タイトル	発信元
5 月	類似販売名による誤用防止のお知らせ	製薬企業
4 月	うで用マルチランセット・マルチランセット II・マルチランセット S へのシール貼付のお願い及び使用上の注意改訂のお知らせ	製薬企業
4 月	「カタリン点眼液」の薬価に関する「規格・単位」変更のご案内	製薬企業
3 月	抗リウマチ薬「エンブレル皮下注用 25 mg」全例調査ご協力をお願い	製薬企業
2 月	アガリクスを含む製品の安全性情報について	日本薬剤師会
1 月	春季カタル治療剤「パピロックミニ点眼液 0.1%」の全例調査へのご協力をお願い	製薬企業

院薬剤師会と協力して、各社のメニューを1カ所にまとめ、簡便に情報が引き出せるようにしてある。ただ、製薬企業の合併が急速に進み、参画企業数が減じているため、この医薬品情報BOXは経済的に運用継続が厳しい状態にある。

(3) JAPIC データベースの提供

本会が(財)日本医薬情報センター (JAPIC) 会員となり、データベース利用固定料金を支払うことで、医療現場の本会会員 (JPAIC との契約により、薬局、一般販売業薬店、病院診療所に勤務している会員) がその都度利用料金を支払うことなくインターネット版 JAPIC データベースを利用できる事業を平成 11 年 8 月より実施しており、平成 18 年 3 月末までに約 2,300 名の参加がある。

8) アンチ・ドーピングに関する特別委員会

ドーピングは、公正を基本とするスポーツ競技においては重大なルール違反である。また、選手の生命自体にも影響を及ぼす可能性のある危険な行為である。その一方で、ドーピング目的で禁止物質を使用するつもりがなくても、市販のかぜ薬などを服用しただけでドーピング陽性になることもある。例えば、禁止物質メチルエフェドリンを含むかぜ薬は数多く販売されている。スポーツドクター等の支援が十分受けられない選手の中には、自分でこのような製品を購入し、悪意なく使用してしまうことがある。このような「うっかりドーピング」を最も有効に防止することができるのは、医薬品を直接販売する薬局・薬店の薬剤師で

ある。

その考えに基づき、日本薬剤師会は「アンチ・ドーピングに関する特別委員会」を設置し、日本体育協会ドーピングデータベース班の協力を得て、『薬剤師のためのアンチ・ドーピングガイドブック』を発刊している。このガイドブックは、誰でも日薬ホームページから無料ダウンロードできる。

昨年、国際薬剤師・薬学連合 (FIP) 会議では、ドーピング対策における薬剤師会及び薬剤師の役割について声明が発表されており、国際的にも薬剤師のアンチ・ドーピングへの係わりが注目されつつある。

3. 電話薬相談

中央薬事情報センターは、都道府県薬剤師会の薬事情報センターや会員薬剤師の支援のために 20 数年前に設置されたが、都道府県薬剤師会薬事情報センターの充実やインターネットの普及・発展に伴い、医療関係者からの問い合わせ件数は大幅に減少した。その一方で患者・市民の薬に関する関心の高まりとともに、患者・市民からの相談は急増し、広報活動の一環として消費者薬相談窓口を開設することとなった。

その相談応需状況を表 3 及び 4 に示す。平成 12 年頃には年間 5 千件を超える相談があり、兼任の薬剤師 5 名(当時)では対応不能となった。そのため、それまで多回線に対応していたものを、平成 15 年に受付用電話の回線を 1 本に限定することにした。それにより、この 2、3 年の相談件数

表 3 . 日薬の電話薬相談の質問内容別内訳

相談件数 質問者	1998 年 件数(%)	2000 年 件数(%)	2002 年 件数(%)	2003 年 件数(%)	2004 年 件数(%)
市民	1879 (84.4%)	4479 (83.4%)	4158 (90.7%)	2657 (90.3%)	2582 (89.2%)
薬剤師会	77 (3.5%)	155 (2.9%)	88 (1.9%)	37 (1.3%)	33 (1.2%)
薬局	72 (3.2%)	244 (4.5%)	107 (2.2%)	96 (3.3%)	125 (4.3%)
病院・診療所	46 (2.1%)	162 (3.0%)	70 (1.5%)	52 (1.8%)	48 (1.7%)
マスコミ	44 (2.0%)	30 (0.6%)	25 (0.5%)	12 (0.4%)	13 (0.4%)
その他	109 (4.9%)	303 (5.6%)	137 (3.0%)	89 (3.0%)	94 (3.2%)
合計	2227	5373	4585	2943	2895

表4. 日薬の電話薬相談の質問内容別内訳

相談件数 質問内容	1998年 件数(%)	2000年 件数(%)	2002年 件数(%)	2003年 件数(%)	2004年 件数(%)
有害作用の心配	979(31.2%)	1706(25.8%)	1794(26.8%)	1224(29.2%)	1273(27.5%)
有害作用の発現	207(6.6%)	512(7.7%)	828(12.4%)	550(13.1%)	684(14.8%)
相互作用	205(6.5%)	357(5.4%)	375(5.6%)	234(5.6%)	244(5.3%)
胎児への影響	98(3.1%)	239(3.6%)	288(4.3%)	155(3.7%)	160(3.5%)
授乳	16(0.5%)	166(2.5%)	156(2.3%)	147(3.5%)	100(2.2%)
疾病関連	33(1.1%)	179(2.7%)	386(5.8%)	225(5.4%)	132(2.8%)
用法・用量	242(7.7%)	631(9.5%)	567(8.5%)	344(8.2%)	339(7.3%)
効能・効果	791(25.2%)	1793(27.1%)	1314(19.6%)	848(20.3%)	835(18.0%)
薬剤識別	144(4.6%)	224(3.4%)	120(1.8%)	39(0.9%)	45(1.0%)
その他	567(18.1%)	806(12.2%)	865(12.9%)	420(10.0%)	821(17.7%)
合計	3135	6613	6693	4186	4633

は2～3千件で落ち着いている。

相談内容としては、有害作用に関する相談、特に有害作用の心配に関するものが最も多い。これらの中には、結構回答に窮する質問も多い。著者がある1日に受けた質問を表5に例示する。

なお、回答にあたっては、以下の点に留意している。

- ①回答することを急がない
- ②相手にしゃべらせ、背景を十分に探る（相談者の話は客観性に欠ける。内容も正確とは限らない。雑談をしながら状況を探ることが必要。そのなかで病識や薬識も見極める。）
- ③たずねられたことに対してその場限りの（嘘の）回答はしない
- ④平易で穏やかな表現に置き換えて回答する
- ⑤原則、服用者本人以外には回答しない
- ⑥医師の診断や処方内容の批判はしない

4. 現在構築を進めているシステム

1) 日本薬剤師会メールマガジンの配信

都道府県薬剤師会と日本薬剤師会との間では、通知等の書類を電子化し、共有する情報ネットワークシステムが完成しているが、会員に直接に通知等を電子ファイルで提供する有効なシステムについては未構築である。現在も登録者のみホームページの重要な更新情報をメールで通知する日薬メールニュースがあるが、登録者が少なく、有効な情報提供システムとは言い難い。是非、より多くの会員に日本薬剤師会誌や日薬ニュース（FAX）を補完する情報や

即時性を持った情報を配信したいと考えている。

そのために構築を進めているのが日本薬剤師会メールマガジンの配信システムである。今秋にも会員全員に個別の受信専用メールアドレスを付与し、そこに日本薬剤師会メールマガジンを配信する予定である。メールマガジンの内容としては、まずは日本薬剤師会や厚生労働省からの重要な通知を載せていきたいと考えている。

2) 会員向けホームページの充実

メールマガジンの配信にあわせて、会員向けホームページの充実を図りたいと考えている。そのためには、セキュリティを高める必要があることから、日本薬剤師会会員全員に対し、個別のIDを発行することを予定している。

また、これにより信頼度の高いアンケート調査が迅速に実施でき、それを集計し加工情報として発信すれば、薬剤師会はきわめて存在意義の高い情報発信組織となれるメリットもある。

3) 医薬品データシートシステム

国は後発医薬品の使用を促進しており、そのための方策として、本年4月の診療報酬改定で保険処方せんの様式の変更を行った。しかし、患者が医薬品を選択するための情報が十分でないとの指摘もある。

日本薬剤師会では「後発医薬品への変更可」とされた処方せんを持参した患者、またそれを調剤する薬局・薬剤師に対する情報を提供すべく検討を進めており、今秋にも先発医薬品と後発医薬品とを比較しうるデータベースを構築

表5. ある1日に受けた質問の例

- ① ニトログリセリン舌下錠を投与すべきかどうか、何を持って判断すればよいのか（福祉施設職員）
- ② かぜ薬を2年間毎日服用している。これからも続けていて大丈夫ですよね。
- ③ 79歳という高齢なので強い薬を飲みたくない。ガストロームとタケブロンを1ヶ月分も処方された。薬剤師はどう考えるか？
- ④ 前任の医師は、「私は、癌手術後の制癌剤を処方しない」と言っていたのに、医師が代わり、後任の医師は「効果は必ずしも確かではない」と言いながら、UFT カプセルを処方した。飲むべきか？
- ⑤ 流産防止の目的でプレマリン、ルトラル、バファリンを服用している。胎児に影響はないか？
- ⑥ 以前に医師から処方してもらったペクトラミン（副腎皮質ステロイドホルモン外用）が手元にある。使ってもよいか？
- ⑦ うつ病でセロクエル、ペゲタミンが処方されている。効果は期待できるか？

し、会員向けホームページで公開する。

提供する各医薬品の情報内容としては、効能効果、添加物、生物学的同等性、製剤上の工夫、安定性に関するデータ等のほか、供給（入手）方法や最小供給単位などを盛り込む予定。

5. 終わりに

インターネットが爆発的に普及し、医薬品情報活動が大きく様変わりした。従来は、会員薬剤師や都道府県薬剤師会から文献、資料、通知など探す依頼がしばしばあった。しかし、今では殆どの方が自らインターネットから情報を得ており、当情報センターが依頼を受けることもかなり減ってきた。

その一方で、まだインターネットを活用していない人もいることは確かである。日本薬剤師会がメールマガジンで重要な通知を提供するなどし、会員の電子情報への関心を高め、情報リテラシーを高めていきたいと考えている。

また、信頼できる情報を作成し、それを発信することや市民に薬剤師の存在をアピールすることについても、従来同様に力を入れていきたいと考えている。

HP紹介

NIH が提供する健康に対する個人指導プログラム(Interactive Health Tutorials)の紹介 http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/tutorials.html

共立薬科大学 薬剤学講座
井澤 美苗、中島 恵美

今回紹介する Interactive Health Tutorials は、NIH の National library of Medicine が提供する生活者を対象とした個人指導プログラム(以下 Tutorial)である。National library of Medicine のサイトには、疾患と健康に関する情報のデータベースが構築されており、Health Information として、次に示す 103 の疾患が盛り込まれている。各疾患について対話方式の Tutorial で、アニメーショングラフィックスを使用して、判りやすく手順や解説がなされている。また、視覚的な効果だけでなく、耳で聞くこともできる。

Health Information に含まれる疾患 (図 1)

- Abdominal Aortic Aneurysm(腹部大動脈瘤)
- Acne(にきび)
- AIDS(エイズ/後天性免疫不全症候群)
- Allergies to Dust Mites(ダニやほこりのアレルギー)
- Alopecia(禿頭/抜け毛)
- Amyotrophic Lateral Sclerosis(筋萎縮性側索硬化症)
- Angina(狭心症)
- Anthrax(炭疽)
- Arrhythmias(不整脈)
- Arthritis(関節炎)
- Asthma(喘息)
- Atrial Fibrillation(心房細動)
- Back pain-How to Prevent(背痛・予防方法)
- Bell's Palsy(ベル麻痺/顔面神経麻痺)
- Brain Cancer(脳腫瘍)
- Breast Cancer(乳癌)
- Burns(やけど)
- Cataracts(白内障)
- Cerebral Palsy(脳性麻痺)
- Cold Sores/Herpes(口唇ヘルペス)
- Colon Cancer(大腸癌)
- Congestive Heart Failure(うっ血性心不全)
- COPD/Chronic Obstructive Pulmonary Disease(慢性閉塞性肺疾患)
- Crohn's Disease(クローン病)
- Cystic Fibrosis(嚢胞性線維症)
- Depression(うつ病)

- Diabetes-Eye Complications(糖尿病一眼の合併症)
- Diabetes-Foot Care(糖尿病一足のケア)
- Diabetes-Introduction(糖尿病とは)
- Diabetes-Meal Planning(糖尿病の食事療法)
- Diverticulosis(多発性憩室症)
- Endometriosis(子宮内膜症)
- Epstein Barr/Mononucleosis(EV ウイルス/単核症)
- Erectile Dysfunction(勃起障害)
- Fibromyalgia(線維筋痛)
- Flashes and Floaters(閃光と浮遊)
- Fractures and Sprains(骨折と捻挫)
- Ganglion Cysts(結節種)
- Gastroesophageal Reflux Disease(胃食道逆流性疾患)
- Glaucoma(緑内障)
- Gout(痛風)
- Hearing Loss(難聴)
- Heart Attack(心臓発作)
- Hepatitis B(B型肝炎)
- Hepatitis C(C型肝炎)
- Hypertension/High Blood Pressure(高血圧症)
- Hypoglycemia(低血糖)
- Incisional Hernia(癒痕ヘルニア)
- Influenza(インフルエンザ)
- Inguinal Hernia(鼠径ヘルニア)



図 1 . 疾患の一覧

Irritable Bowel Syndrome/IBS(過敏性腸管症候群)
 Kidney Failure(腎不全)
 Kidney Stones(腎結石)
 Latex Allergies(ラテックスアレルギー)
 Leishmaniasis(リーシュマニア症)
 Leukemia(白血病)
 Low Testosterone(低テストステロン症)
 Lung Cancer(肺癌)
 Lupus(ループス/狼瘡)
 Lyme Disease(ライム病)
 Macular Degeneration(黄斑変性)
 Malaria(マラリア)
 Melanoma(メラノーマ/黒色腫)
 Meningitis(髄膜炎)
 Menopause(閉経/更年期)
 Migraine Headache(片頭痛)
 Mitral Valve Prolapse(僧帽弁逸脱症)
 Multiple Myeloma(多発性骨髄腫)
 Multiple Sclerosis(多発性硬化症)
 Muscular Dystrophy-Du Chenne(筋ジストロフィー)
 Myasthenia Gravis(重症筋無力症)
 Osteoarthritis(骨関節炎、変形性関節症)
 Osteoporosis(骨粗鬆症)
 Otitis Media(中耳炎)
 Ovarian Cancer(卵巣癌)
 Ovarian Cysts(卵巣嚢胞)
 Pancreatitis(膵炎)
 Parkinson's Disease(パーキンソン病)
 Phenylketonuria/PKU(フェニルケトン尿症)
 Pneumonia(肺炎)
 Prostate Cancer-what is it?(前立腺癌とは)
 Psoriasis(乾癬)
 Rheumatoid Arthritis(関節リウマチ)
 Rotator Cuff Injuries(回旋筋腱板損傷)
 Sarcoidosis(サルコイドーシス)
 Scabies(疥癬)
 Seizures and Epilepsy(てんかん発作とてんかん)
 Sexually Transmitted Diseases(性感染症)
 Shingles(帯状疱疹)
 Skin Cancer(皮膚癌)
 Sleep Disorders(睡眠障害)
 Smallpox(痘瘡)
 Spinal Cord Injury(脊髄外傷)
 Temporomandibular Joint Disorders/TMJ(顎関節障害)
 Tennis Elbow(テニス肘)
 Tinnitus(耳鳴)
 Trigeminal Neuralgia(三叉神経痛)

Tuberculosis/TB(結核)
 Ulcerative Colitis(潰瘍性大腸炎)
 Umbilical Hernia(臍ヘルニア)
 Uterine Fibroids(子宮線維腫)
 Varicose Veins(静脈瘤)
 Vasculitis(血管炎、脈管炎)
 Warts(いぼ)

次に1例としてAcne(にきび)についてTutorialsの内容を紹介する。

Acneを選択すると、Tutorialを開始するのか、Self-playing tutorialを開始するのか、あるいはテキスト表示をするのかを選ぶ画面が表示される(図2)。

Start tutorialを選択すると、Acneに関する解説と設問が開始される。Introduction, Anatomy, Acne, Causes, Symptoms, Treatment, Skin Care, Summaryの7項目が設定され、全部で75枚のスライドがAcneに関する概要、疾患、原因、病状、治療法、スキンケアなどについて解説される(図3、4)。途中、クイズが設定されている(図5)。正しい記述を選択するクイズで、正解、不正解のどちらもコメントが表記される(図6)。Self-playing tutorialはpauseのボタンを押さない限り自動的に進められ、コンピューターの画面を通して個人レッスンを受けているようである。Text Summaryにおいては、Acrobat readerをダウンロードすることにより、A4版4~5枚のハンドアウトの資料が入手できる(図7)。このハンドアウトはTutorialの要点がコンパクトにまとめられており、Tutorialと併せて学習することで学習効果が増大する。

疾患や健康に関するホームページは数多く存在するが、本プログラムのように対話形式を特徴としたホームページはあまりない。コマを進めていくことで自然と疾患や健康に対する知識が増えるしくみである。しかも一般向けの情報提供データベースであるため大変わかりやすい上、英語の専門用語を知ることができる。アクセスすることを勧めたいホームページである。

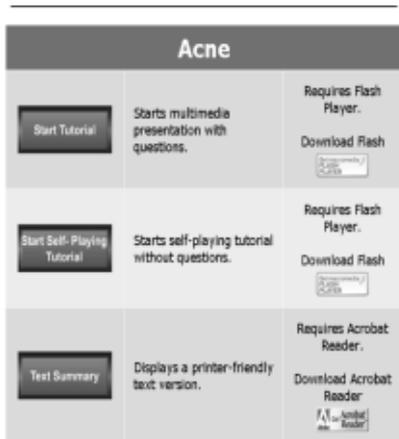


図 2 . Acen の Tutorial 選択画面



図 5 . クイズ



図 3 . Acne 解説(1)

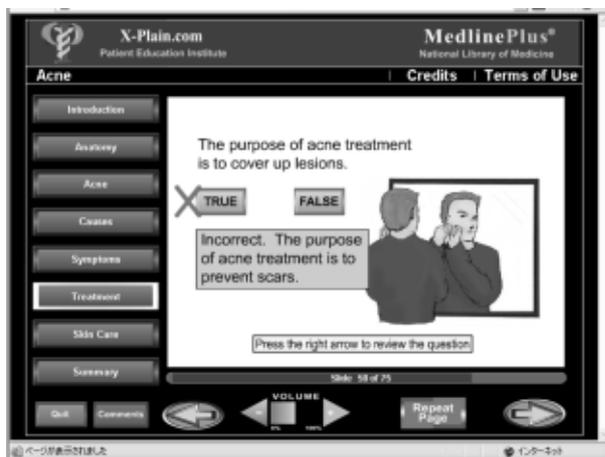


図 6 . クイズの回答と解説

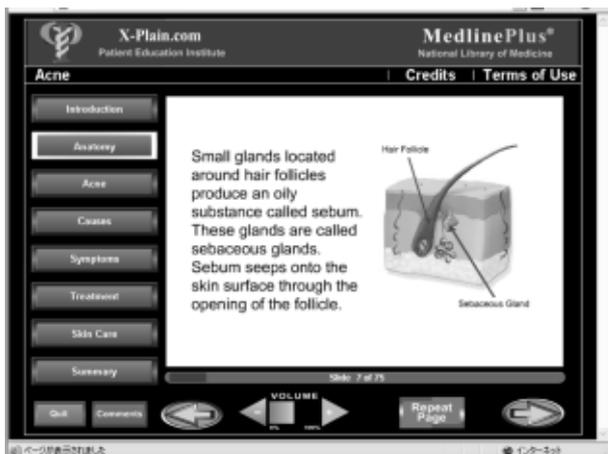


図 4 . Acne 解説(2)



図 7 . Text Summary (5 頁中の 1 頁目)

JASDI フォーラムレポート

個人情報保護法と製薬企業

平成 17 年度 JASDI フォーラム委員

大滝隆行 (日経 BP 社)

『個人情報保護法と製薬企業』

主 催：日本医薬品情報学会 (JASDI)

日 時：平成 18 年 3 月 3 日 (金) 13:00~16:50

場 所：日本大学薬学部

座 長：日本大学薬学部教授 白神 誠

【開会にあたって】

日本医薬品情報学会事務局/北里大学薬学部教授 望月 眞弓

【教育講演】

「医療現場における個人情報保護」

東京医科歯科大学 教授 高瀬 浩造

「日薬連の個人情報保護への取り組み」

日薬連 個人情報委員会副委員長/

「個人情報保護センター」運営実行委員会
副リーダー 三共株式会社 飯田 信次

「市販後の情報収集と個人情報保護 (GPIP)」

大正富山医薬品株式会社

安全性情報部副部長 三谷 洋

「調査 (市場・世論) と個人情報保護法

マーケティング・リサーチ・アドバイザー
千田 英博

【総合討論】

平成 17 年度第 4 回 JASDI フォーラム「個人情報保護法と製薬企業」が平成 18 年 3 月 3 日、日本大学薬学部 (千葉県船橋市) 6 号館階段教室を会場にして行われた。

平成 17 年 4 月 1 日から個人情報保護法が全面施行され、企業は個人情報の適正な取扱いが求められることとなった。同法の施行から約 1 年が経過しようとしているが、製薬関連団体や各製薬企業単位でガイドラインが作成されるなど、法令順守のため様々な取り組みが行われている。その一方で、患者の個人情報を保護することを優先するあまり、医学研究や治験に必要な情報が十分に得られなくなり、医療の進歩や新薬の開発が妨げられることが懸念されている。

そこで今回のフォーラムでは、製薬企業が取り扱う日常の診療情報や臨床試験・市販後調査情報などに関して実際

に現場で遭遇した問題事例や今後の対応策などについて、各方面の専門家を招いて議論することを目的に開催した。主に製薬企業から約 100 人の参加者が集まり、白神誠氏 (日本大学薬学部薬事管理学) の座長の下、高瀬浩造氏 (東京医科歯科大学大学院医療政策学)、飯田信次氏 (三共株式会社法務部)、三谷洋氏 (大正富山医薬品株式会社安全性情報部)、千田英博氏 (マーケティング・リサーチ・アドバイザー) らの講演とともに活発な討論がなされた。以下に 4 人の講演の概要を報告する。

教育講演「医療現場における個人情報保護」

東京医科歯科大学教授 高瀬浩造 氏

東京医科歯科大学大学院教授 (医療政策学講座研究開発学分野) の高瀬浩造氏は、医療従事者が個人情報保護法について現場でどういう説明を受け、それをどのように受け止めて対応しているかという観点から教育講演を行った。

まず、一般企業では従業員が基幹システムから無断で顧客情報を持ち出すことは考えられないのに対し、医療機関では基幹システム (病院情報システム) からの顧客情報 (患者情報) の持ち出しが日常化していると指摘。かといってそれを制限しようとすると、診療・研究・教育に支障を来すとして医師などから強い反発を受けるとした。医療機関では個人情報保護法施行以前から、刑法 134 条 (秘密漏示罪) により守秘義務が課せられており、個人情報保護法をさらに適用されてしまったら医療ができなくなってしまうという懸念が当初あったという。

しかし高瀬氏は、医療機関においては「患者・家族および医療従事者の身体・生命の保護」が、個人情報の保護や秘密漏示の防止よりも優先すべき価値であることをまず認識する必要があると強調。そして、個人情報保護法への対応として、①責任体制②使用・保有目的の明確化③情報管理体制④目的外使用の制限⑤第三者使用の制限⑥例外についての同意の取得—などをしっかりすれば問題ないとした。医療機関に限っては通常、患者の個人情報で顧客管理 (DM で受診を促すなど) は行わず、その主な利用目的は患者個人の利益のため、あるいは一部に研究・教育のためであるが、典型的なセンシティブ情報 (機微情報) を扱っているため、個人情報を第三者に提供する場合や診療目的

外に使用する場合には、同意の取り方や委託業者との契約内容など特に注意が必要であると述べた。もし広範な診療情報が漏れた場合、1件当たり100万円以上の損害賠償を覚悟しなければならないと注意を促した。なお、個人情報保護法の具体的な対応法については、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」(平成16年12月)に盛り込まれているとした。

特に、医療機関が製薬企業など他の事業者へ情報を提供する場合に際して関係してくるのが、第三者提供の制限。第三者提供が認められる条件の一つに、黙示(同意しない人のみが申し出る方法で、申し出がなかった人は同意したとみなす方法)により患者が同意している場合があるが、ガイドラインに提示されている事例以外に医療機関が独自に項目を追加した場合については判断が分かれる。その点について高瀬氏は、「妥当なものについては認められるのではないか」との見解を示した。また、法定代理人を除く患者家族や医療機関を退職した主治医、退院後の紹介医などは第三者に当たるので注意すべきであると話した。

提供される情報が非個人情報化されている場合も第三者提供が認められるが、連結可能な匿名化(データ上では匿名化されているが他のデータ[対応表]との組み合わせで個人が特定できる)の場合、対応表も一緒に漏れると個人情報の漏洩になってしまうので注意が必要であると述べた。市販後調査など診療内容に実験性がない臨床研究における同意の必要性については、情報収集のみが目的であれば、黙示の同意を得ればよいが、第三者に提供される情報については匿名化が必要だとした。

最後に高瀬氏は、患者薬剤情報も診療情報と同レベルの機微情報であり、薬学研究・教育に提供される場合も匿名化が必要だとし、院内の患者呼び出しや治験などでの情報管理においても十分注意するよう促した。ただし、患者名などが記入されたボトルラベルの廃棄の際には、それを剥がしてシュレッダーにかける必要はなく、油性フェルトペンで消す程度で十分だとする見解を示して、講演を終えた。

「日薬連の個人情報保護」

三共株式会社法務部副部長 飯田信次 氏

三共株式会社法務部副部長で、日本製薬団体連合会個人情報委員会副委員長でもある飯田信次氏は、これまで日薬連が個人情報保護法に対してどのような取り組みをし、今どんな問題に直面しているかについて講演した。

日薬連では平成16年7月に、個人情報保護法を製薬企業に適用する際のガイドラインを作成すべくワーキンググループを設置。大手企業に照準を合わせるのではなく、中小企業を含む1000社以上の会員各社が使えるガイドラインにすることに苦心したという。暗中模索の中、経済産業省から出されたガイドラインや厚生労働省の医療・介護者

向けのガイドラインを参考にして作業を進め、同法施行前の平成17年1月に「製薬企業における個人情報の適正な取扱いのためのガイドライン」を発表し、会員各社に周知した経緯を紹介した。

個人情報保護法施行後は、会員各社に同法に対応した社内体制を構築し、社員教育を行うよう依頼。さらに日薬連としては、厚生労働大臣から「認定個人情報保護団体」の認定を取得することで、製薬企業、製薬業界全体の信頼性が高まるのではないかと考え、その認定の取得を目指した。そして、平成17年10月に厚生労働省が管轄する産業分野の事業団体としては初めて「認定個人情報保護団体」の認定を取得した。日薬連内に「個人情報保護センター」を設置し、ガイドラインを順守するために必要な指導や、勧告その他の措置などの業務を行うことにしたと話した。

個人情報保護法では5000件以上の個人情報を保有する事業者が対象となるが、ガイドラインでは5000件未満の個人情報を持つ小規模事業者も同法を順守することを努力義務とした。例えば、懸賞広告などに応募してきた人々の情報や薬の相談などのために電話をかけてきた人々の情報も個人情報としてガイドラインに沿った管理やセキュリティ強化策を講じるべきだとした。消費者から開示請求があったときにも、しかるべき手続きを踏んだものについてはきちんと対応すべきだと述べた。

今直面している課題としては、頻発しているMRのパソコンの盗難や紛失だとし、医療関係者など取引関係者の情報が第三者に漏れる可能性を指摘した。今後、MRへの教育啓発を強化するよう会員各社に勧告する予定だが、被害拡大を防ぐためにも、社内の連絡体制などを徹底してほしいと要望した。これまでは、MRのパソコンの盗難や紛失が合った際、逐一厚生労働省医政局担当部署に報告していたが、厚生労働省から最近、「漏洩が起きたわけではないのだから、漏洩の事実が発覚していない段階では日薬連の個人情報保護センターで受け付けてくれないか」との提示がなされ、現在その方向で検討していることを明らかにした。

「市販後の情報収集と個人情報保護(GPIP)」

大正富山医薬品株式会社安全性情報部副部長 三谷洋 氏

大正富山医薬品株式会社安全性情報部副部長の三谷洋氏は、市販後調査(PMS)における個人情報の取り扱いについて、14社51製品の販売を委託されている同社での取り組みを例に挙げながら講演を行った。

まず三谷氏は、PMSにおいて何が「個人情報」に当たるのかを解説。自発報告・使用成績調査における患者名は略名(イニシャル)で記載されているため、「個人情報」には該当しないが、調査担当医師の氏名・所属、施設担当MRの氏名・所属、製品不良調査時等の申し出者の氏名・所属、他社安全管理部門等の責任者・担当者の氏名・電話番号・

メールアドレス、業界団体の名簿などが「個人情報」に該当すると述べた。

そして、同社安全性情報部での取り組みとして、個人情報の保管場所・保管期限・管理方法・閲覧権限などを規定した手順書の作成や、医療機関との契約書に個人情報に関する事項の記載追加、患者実名を入手した場合の措置、委託業者（CRO）との個人情報保護に焦点を絞った契約締結・訪問調査、個人情報を含む書類の送付方法の変更などを行ったことを紹介した。例えば、MR が調査票回収時に患者氏名が記載されていることに気付いた場合、患者氏名を医師に油性フェルトペンで塗りつぶしてもらい訂正印を受けるなどの対応が求められるとした。個人情報を含む書類を送付する際には、安全管理措置として配達記録を取る必要があることから、「配達記録付き速達小包」を使用し、社内便を含め MR とはメールにて送付確認を行っているという。

今後は、個人情報保護を情報セキュリティの一環として捉え、コンプライアンス（倫理法令順守）活動に個人情報保護の視点を取り入れなければならないとした。社内では業務リスク点検表を作成して、個人情報漏洩のリスクの高い業務、他の部署や他社にまたがる業務などについては業務方法の見直しを行っているとした。さらに、「ヒヤリ・ホット事例」(ヒヤリとして事故が起こらなくてホットとした事例)を収集してその情報を共有化して漏洩事故を予防することを進めている試みを紹介した。そのほか、効果的な教育、業務の中での疑問を議論できる職場作りなどを行うことで、いかに個人情報保護を「企業風土」「企業文化」として定着させていくかという視点で対策を進めていく必要があると強調した。

「調査（市場・世論）と個人情報保護法」

マーケティング・リサーチ・アドバイザー 千田英博 氏

マーケティング・リサーチ・アドバイザーの千田英博氏は、個人情報を取り扱う市場調査を長年手掛けてきた経験を基に、個人情報とは何か、個人情報保護法の趣旨は何か、同法が適用される事業者は誰か、同法が定める主な業務は何か、クライアントと調査会社の間ではどのような個人情報のやり取りをすべきか、などについて解説した。

個人情報とは個人が識別できる情報を指し、氏名・住所などのリストをはじめ、名刺、申込書、市販の名簿のほか、電子メールアドレス、ID ナンバーも含まれるとした。メールアドレスや ID ナンバーはそれだけでは個人を特定しにくい、照合できるリストがある環境においては個人情報とみなされると述べ、住所がなくても氏名だけでも個人情報になることや、「プライバシー」の概念と個人情報は異なることを注意点として挙げた。

個人情報の利用は経済・社会活動に欠かせないが、IT 社

会の進展によって流出、悪用、二次被害が増大する危険が増大してきたため、個人情報の利用のルールが必要となったことを述べ、個人情報の適正な利用が個人情報保護法の趣旨であることを改めて強調した。同法が適用される事業者にはデータベース化された個人情報が過去 6 カ月間に一度でも 5000 件を超えた民間事業者であり、従業員情報などのインハウス情報も個人情報に含まれるとした。また倉庫に眠っているような古い個人情報や、電子ファイル化されていなくても、あいうえお順や診療科目ごとに並べてあるなど容易に検索できる紙情報も同法の適用を受けるとした。

個人情報をこれから取得しようとする場合、利用目的を特定し、それを明示、または通知、公表をしなければならないとし、例えば、MR が病院の医師を通じて患者アンケートを行って個人情報を取得する場合、その利用目的を医師を経由して患者に伝えてもらうか、個人情報を取得した後本人に通知するか、あるいは会社のホームページなどで公表する必要があると述べた。一方、同法の中であらかじめ本人の同意を取る必要があると明記しているのは、個人情報を目的を超えて利用する場合と第三者に提供する場合の 2 カ所だけだと説明した。

次に、調査を委託するクライアントと調査会社の間での個人情報のやり取りについての幾つかのパターンを紹介。調査会社の保有する名簿を使って調査を行い、匿名化した調査結果を納品するパターンならば、個人情報のやり取りはないので法的に何ら問題ないが、個人情報の含まれる調査票の原票やサンプリングした名簿をクライアントに納入する場合は、個人情報保護法に則った安全管理措置を講じる必要があるとした。

最後に千田氏は、「個人情報は個人のものであり、事業者は預かっているにすぎないが、極論すれば、個人情報は本人の同意があればその範囲内で自由に利用できる。ただし、個人の権利利益を保護するために法令などを順守しなければならない。調査とはそもそも個人情報を取得して利用するのが目的ではなく、それをまとめて統計的に処理して分析して使うのが目的。だから要らない個人情報は取得しないことだ」と結んだ。

第18回 JASDI-NET 委員会レポート

八王子薬剤センター薬局
岡田 寛征

去る2月18日に日本医療伝道会総合病院衣笠病院（以下、「衣笠病院」と略する）の本館2階講堂にて開催された第18回 JASDI-NET 委員会の報告をする。プログラムは下記の通りで、参加人数は13名であった。

- 14:00 開場
- 14:30~15:00 院内見学
- 15:00~15:10 スライドによる薬剤部紹介
- 15:10~16:10 薬剤部長・赤瀬朋秀先生御講演
「漢方エキス製剤の医薬品情報と問題点」
- 16:10~16:20 休憩
- 16:20~17:10 ディスカッション

院内見学—衣笠病院紹介—

衣笠病院は1947年に設立され、ベッド数299床、特徴としてホスピスにかかわる緩和医療、糖尿病専門外来、東洋医学科がある。月間処方せんは外来処方約1万700枚、院内処方せんは約2000枚である。薬剤師数は現在常勤9名、大学院生1名、年間医薬品購入額は約4億3000万円となっている。服薬指導は月300件ほど、医薬品情報提供業務も約300件である。当院の薬剤部は教育に力を入れている。今年度は学会参加回数15回、論文数7報、著書（共著）も2冊ある。衣笠病院には「来てよかった病院」と言われるように、医の心を持って患者様中心の医療を実践するように努力する。」という理念があり、これがもっともこの病院の特徴をあらわしている。職務満足度をあげるために職員教育に力を入れている。当院は医療薬学会の認定薬剤師制度研修施設、薬剤師実務研修事業の受け入れ施設、明治薬科大学の受け入れ施設になっている。現在、北里大学、明治薬科大学、星薬科大学等と共同研究を行っている。病棟には薬剤師の写真入りのポスターを掲示することによって薬剤師の顔が見えるようにし、どのような薬剤師がいるのかわかるようにしている。

「漢方エキス製剤の医薬品情報と問題点」—赤瀬先生御講演—

漢方薬は、刻み生薬、エキス顆粒などとして日常よくみられるようになり、医学教育、薬学教育のモデルコアカリキュラムのなかでも到達目標を掲げられるなど、現代医療において大きなウェイトを占めるようになってきている。それとともに、中国製ダイエット食品事件に代表されるように、

漢方薬に関して誤った知識がもたれているという現状もあり、正確な情報による適正使用が求められていることから、この分野における学問体系の確立が必要であると思われる。

現在の漢方に関する研究

臨床では臨床報告からEBMが確立される。基礎ではファーマコゲノミクスや動物実験により研究が行われている。

漢方の臨床薬学とは？

医薬品情報学、薬剤疫学、薬物動態学などを利用して漢方の効果を明らかにしていこうという動きはある。しかし、この分野における研究は遅れているのが現状であり、そのために漢方薬の服薬指導は難しいと考えられている。そしてその殆どは西洋薬との相互作用が問題となっていると考えられ、例えば、服用から効果発現までどのくらいかかるのか、副作用対策として1日1本バナナを食べるなどの誤った服薬指導はその現われである。また、医薬品情報の少なさ、医師の処方意図のわかりづらさなどさまざまな条件が背景にあることも否めない。

ちなみに、刻み生薬の鑑別をすると、錠剤鑑別とは異なり、かなりの時間を要する。さらに、外国産の生薬配合剤も存在することがあり、このような場合の鑑別は困難を極める。

漢方薬と西洋薬を一緒に服用してよいのか？

マイナスの作用として、併用する西洋薬の効果を増減させる場合や副作用の増強などがある。プラスの作用として塩酸イリノテカン処方時の副作用の軽減などがある。

塩酸イリノテカンは活性代謝物がグルクロン酸抱合体として排泄されるが、腸内のグルクロニダーゼにより再び活性本体となる。このことにより激しい下痢を生じる。この下痢を止めるためには①グルクロニダーゼの阻害剤の投与、②腸内細菌を殺菌する、③競合拮抗剤の投与があるが、実行可能な方法は競合拮抗剤の投与である。漢方の中にはグルクロン酸抱合体を多く含む黄芩、甘草などがありこれを含み、消化管機能を改善する漢方薬を投与することが考えられる。それに該当するのが半夏瀉心湯であり、東洋医学会で話題になり、盛んに研究されているものである。

また、現代人の証は古典とは異なる部分もあり、西洋薬

と漢方薬を同時に使った場合の効果に関する研究もなされている。

漢方薬と西洋薬の併用について

添付文書上、併用禁忌は併用しないこと、併用注意は、併用禁忌ではないものの併用に際して注意が必要ということであるが、併用注意に関しては過去に調査が行われ、麻黄含有漢方とキサンチン系の併用が多かったという結果であった。具体的には葛根湯とテオフィリンの併用が7割近くを占めていた。

なお、漢方エキス製剤は西洋薬との併用で処方されるのが殆どであり、これらの日常処方における併用の可否を見極めることが大切である。

薬物相互作用はなぜ発現するのか？

医薬品の薬効や副作用発現には著しい個人差が認められることがある。一般に薬効や副作用を発現するまでのプロセスは、1)薬物動態学的要因、2)薬力学的要因にわけられる。しかし、漢方薬は多成分系であるため、どのような薬物代謝関連分子によって代謝され、どのような標的分子と相互に作用しあうかなど、分子レベルではよく判っていない。ただ、様々な要因が薬効発現、薬物動態に影響を与え、人によって効き方が違うことがわかってきた。

併用注意の事例

甘草とグリチルリチン⇒同成分、甘草と利尿薬⇒同効、麻黄とエフェドリン⇒同成分、など、添付文書における記載は薬力学的相互作用のみである。このように西洋薬との相互作用は殆どが明らかになっていないのが現状である。例えば、西洋薬であるフロセミドの添付文書への甘草の記載は1999年からなされたが、グリチルリチンの添付文書においては、未だ記載がなされていない。同様に、エフェドリンの添付文書にも麻黄に関する記載はない。このように、記載されていないか、もしくは記載の時期に時間差があり、情報が一方通行になっている。従って、添付文書だけの情報では十分とは言えず、他の医薬品情報を駆使して「併用注意」を予測し、それに基づいた情報提供が必要になると考えられる。

例えば、ファモチジンと酸化マグネシウムが処方されたものの便通がなく、そのために下剤が追加されることがしばしば見られるが、このような場合、何故酸化マグネシウムの効果が発現されないのかを検証する必要がある。即ち、酸化マグネシウムは2段階の反応で作用を発揮するが、そのためには十分な胃酸が必要となる。しかし、ファモチジンが処方されていたことから、十分胃酸が存在せず、反応が不十分であった恐れがあり、このために酸化マグネシウムの効果が発揮されなかったとも考えられる。

このようなことから、まず、ファモチジンの作用発現時間と持続時間を調べてみる必要があるが、さらに、食事の影響により胃内 pH は上昇することから、酸化マグネシウムは食後に服用すべきではないと考えられることから、酸化マグネシウムの服用時間を変更させる必要があるのではないかと結論が得られる。この例では酸化マグネシウムを食直前に変更したが、予想通り酸化マグネシウムの効果が発現した。

このような情報は酸化マグネシウムの添付文書には記載されていないため、薬学の知識を応用した予測が必要となってくる。

漢方エキス製剤と西洋薬併用の処方例1 (図1)

花粉症で小青竜湯を服用中の患者で、咳が止まらないため、アストフィリンとメジコンが処方されていた。この場合、エフェドリンの含有量が問題となる。エフェドリンは、心悸亢進、頭痛、めまい等の副作用があり、これは人により常用量でも起こりうるため、投与されるエフェドリンの総含有量を調べる必要がある。

本症例の場合であるが、アストフィリン錠のエフェドリン含有量は10 mg/錠であり、1日6錠が処方されていたため、アストフィリンによるエフェドリンの1日摂取量は60 mgである。一方小青竜湯中のエフェドリン含有量は、インタビューホームによると、小青竜湯エキス顆粒9.0 gには麻黄3.0 g分含有されていることがわかる。日本薬局方の規定によると、全草のうち0.7%が総アルカロイドであるため、エキス顆粒中には21 mgの総アルカロイドが含まれていることが推測される。また、ある文献によると、総アルカロイドの70%がエフェドリンである。したがって14.7 mgがエフェドリンとなるが、総アルカロイド中のエフェドリン含量は文献により異なるため、それも考慮すると、アストフィリンと小青竜湯の合計エフェドリン量は74.7 mg/日~93.6 mg/日となる。この量が適切であるかどうかを吟味する必要があるが、塩酸エフェドリンの常用量は75

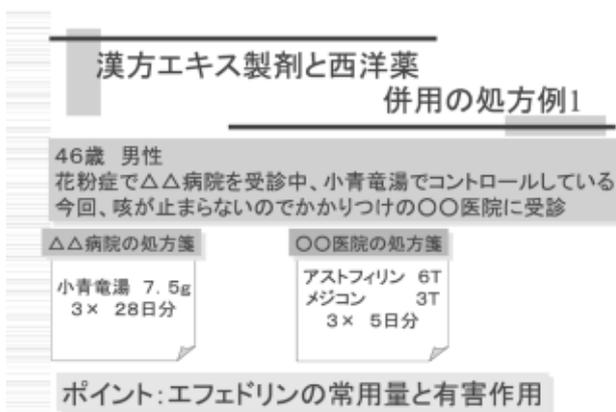


図1.

mg/日であることから、エフェドリンの量を多く見積もった場合、血圧上昇や動悸などの有害作用が発生する恐れがあり、アストフィリンの減量を考慮するよう医師に提言することが必要となる。

漢方エキス製剤と西洋薬併用の処方例 2 (図 2)

バクシダール服用中に胃の調子が悪くなり、近所の薬局で安中散エキス顆粒を購入した症例。この処方例のポイントは安中散の組成と製法である。ニューキノロン系抗菌薬と金属カチオン含有製剤の同時服用により、難溶性のキレートが形成され、吸収阻害の起こることが知られている。安中散には牡蛎が含まれているが、牡蛎にはカルシウムが多く含まれている。カルシウムは、日本薬局方によると水に殆ど溶けないため、エキス顆粒中へのカルシウム移行は殆どないと考えられるが、刻み生薬の混合末製剤や、凍結乾燥製剤にはかなりの量のカルシウムを含有していることが推測され、ニューキノロン剤との併用には注意が必要がある。

このように、OTC の中には混合粉末製剤があるため、その製法には注意が必要である。

漢方エキス製剤と西洋薬併用の処方例 3 (図 3)

関節リウマチで真武湯と加工附子末を服用中。食後に胃がもたれるようになりドラッグストアでガスターを購入、服用中の症例。ポイントはアルカロイドの体内動態である。

附子の主成分アコニチンは消化管内の pH が高いと吸収が促進され、逆に低いと吸収が遅延する。マウスにおける実験においても、胃内 pH がアルカリに傾くと中毒の発現率、死亡率が上昇するとの報告がある。よって、胃内 pH が中性～アルカリ性で附子アルカロイドの吸収が促進されることから胃内 pH をアルカリに傾ける因子は危険であり、ガスターの服用はその危険因子となりうる。

漢方薬の成分の吸収メカニズムと、それに影響を与える因子が西洋薬に存在するか否かを考える必要があり、その際

OTC にも注意する必要がある。

漢方エキス製剤と西洋薬併用の処方例 4 (図 4)

鉄欠乏性貧血で鉄剤を処方されている患者で、倦怠感が続き他院で当帰芍薬散を処方された症例。ポイントはタンニンと鉄剤との併用である。

貧血に対する当帰芍薬散の効果を考えると、明らかな鉄欠乏の症状がある場合は併用すると更なる効果がありそうである。しかし、鉄剤は、添付文書にもある通りタンニン酸とキレートを形成し、鉄の吸収を阻害する恐れがある。かつては禁茶の服薬指導を行っていた時期もあったが反論もあり、結論には至っていない。そこで、緑茶と当帰芍薬散のタンニン量を比較した。緑茶コップ一杯を 1 日 3 回飲用すると 1 日のタンニン酸量は約 232.2 mg である。一方当帰芍薬散エキス顆粒 7.5 g に含まれるタンニンは、芍薬 4 g の内 1.74～4.01% であるので、69.6 mg～160.4 mg である。よって 1 日に摂取するタンニン量はお茶より少ないことになり、動物実験によっても併用効果が認められている。

他にもタンニンを含む生薬は桂皮、丁子、山茱萸、大黄などがあり、鉄剤と併用されている漢方薬の実態調査が必

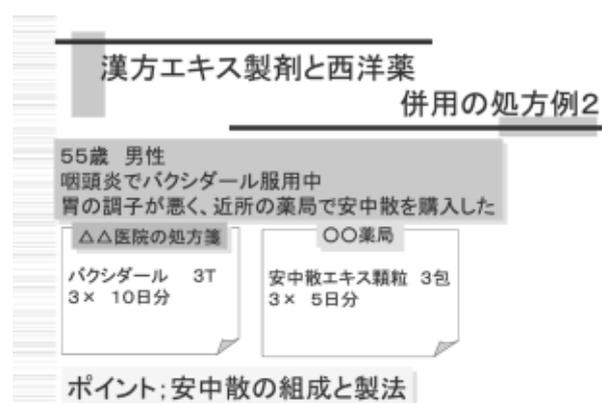


図 2 .

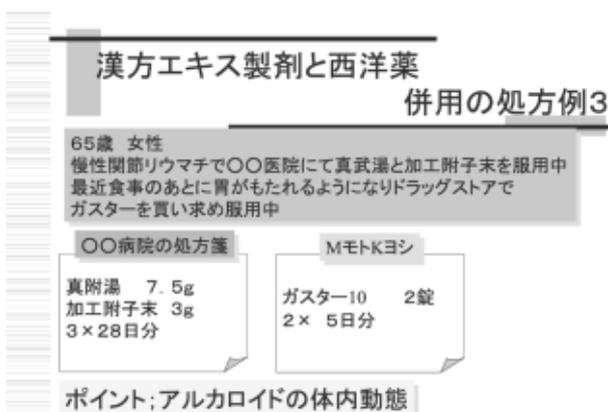


図 3 .

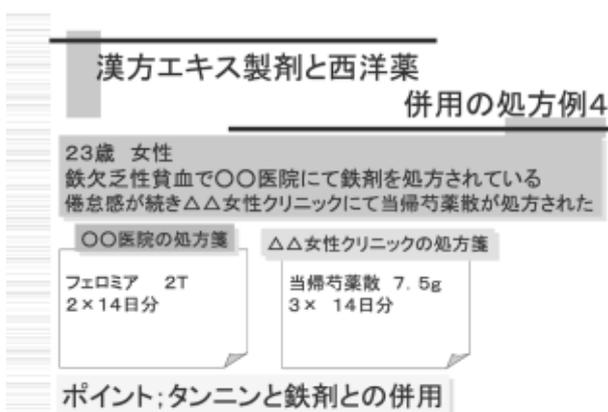


図 4 .

要である。西洋薬の吸収メカニズムと、それに影響を与える因子が漢方薬に存在するか否かを考えてみるのが重要である。

漢方エキス製剤と西洋薬併用の処方例5 (図5)

カルシウム拮抗薬を内服中の患者で、最近足腰の関節痛がひどくなり、他院で疎経活血湯が処方された症例。ポイントは漢方薬による薬物代謝酵素の阻害、または誘導である。

漢方薬、生薬が人における薬物代謝に影響を与えるか否かについては、文献的には多数報告されているが、実際の臨床になると殆ど報告されていない。これは漢方薬自身が複数成分の生薬のコンビネーションであり、それに西洋薬との併用を加味すると、組み合わせは無数にあるためである。この問題に先立ち、まず医薬品の体内動態に影響を与える成分について考えたい。

グレープフルーツジュースによるカルシウム拮抗薬の作用増強については1990年に報告されている。当初はフラボノイドのナリンジンが原因物質として疑われていたが、ナリンジン単独ではニソルジピンの代謝に影響を与えていなかったため、現在はグレープフルーツに含まれる薬物代謝酵素阻害物質としてフラノクマリン誘導体が考えられている。

そこで、漢方薬の原料となっている柑橘類を考えてみる必要がある。枳実は、ミカン科のダイダイ、ナツミカンまたは近縁植物の未熟果実をそのまま、もしくはそれを半分横切りにしたものである。グレープフルーツ中のフラノクマリンと、枳実中のフラノクマリンは構造が似ている。そこで枳実を多く含む大柴胡湯とニフェジピンのクロスオーバー法による試験を行った結果、ニフェジピンの血中濃度に有意な変化はなかった。ニカルジピンと四逆散の場合でも同様であった。よって枳実を含む漢方エキス製剤は、成人常用量ではジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の体内動態には影響しないと考えられる。しかし、最近の基礎

研究では、大柴胡湯はニフェジピンの血中濃度に影響を与える可能性が示唆されており、きめ細かなモニタリングが必要であろう。

疎経活血湯中にはCYP3A4を強力に阻害するセリ科植物、柑橘類、P-GP阻害作用のある生薬を含む。また、P糖蛋白を阻害する漢方薬としては甘草と大黃がある。大柴胡湯は大黃を、疎経活血湯は甘草を含むが、この両方を含むのが大黃甘草湯などである。

この分野は研究が遅れているため、当該分野における研究成果が望まれている。漢方薬が薬物代謝酵素にどのような影響を与えるのか、そしてその酵素で代謝される西洋薬の血中濃度に影響を与えるのかを考える必要がある。

以上のように漢方薬と西洋薬の情報を収集し、整理、再構築して理論上の予測を立て、必要ならば実験、検証を行うことによって臨床応用し、再評価していく必要があるだろう。

ディスカッション

院内見学に関しては、衣笠病院勤務以外の参加者より、電子カルテの運用について、同病院でのホスピス活動に関してなどが質問された。

添付文書の記載内容の改善に関しては、直接メーカーに要望する必要があるだろうとの意見が出された。

漢方の製法についての質問では、溶媒によること、メーカーにより味も違うことから、成分自体がメーカーによっても変わってくる可能性があるのではないかと意見がでた。

今回のような情報はどのように入手したらよいかという質問については、現段階では詳細なデータベースがないため、学会報告などの一次文献のレベルから調べていくしかないだろうとのことであった。

また、系統的に勉強し、あるいは現場で働きながら漢方についてより深く学びたいものの学ぶ場所もなかなかないという意見も出た。

図5.

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」、「本音で語る市販後調査」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。問い合わせは議長(土屋)までメールにて(phdoya@smile.ocn.ne.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

- 1) 投稿原稿の著者（筆頭者に限らない）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) 投稿論文の掲載料は規定頁内については 1 頁 5,000 円(特別早期掲載は 10,000 円)、規定頁数を超過した場合は 1 頁 10,000 円(特別早期掲載は 20,000 円)とする。
- 3) 著者が会員である場合は、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。
- 4) 別刷として規定 1-3) に定める以外を希望の場合は、50 部ごと注文受付とし、費用については以下に定める。著者校正時、原稿を提出する際に必要部数を所定の欄に明記する。

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)
- 5) なお、編集委員会より執筆を依頼された寄稿については自己負担以外は、カラー原稿は原則として掲載しない。

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。特別早期掲載を希望する論文については、投稿時にその旨申し出る。

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

- 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。
- 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。
- 3) 寄書 (Short Communication)

重要な新知見を詳細な論文として発表する以前に、それを承認させるのに十分な根拠を含む概要としたもので、なるべく早く掲載されることを必要とするもの。寄書の詳報は、後日一般論文として投稿できる。
- 4) 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) 教育

医薬品情報学の知識や技術、教育的内容のもの。
- 6) 解説・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。
- 7) 寄稿

編集委員会が標題を付して執筆を依頼した原稿。

6. 原稿の送付先

原稿カード：本誌に掲載のものを添える。著者は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。原稿カードは、JJDI ホームページ (<http://jasdi.jp/>) からダウンロードすることができる。

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) を郵送する。封筒表には「医薬品情報学原稿」と朱書すること。原稿が採用された場合は、電子記録媒体 (フロッピーディスク又は CD-ROM) に使用ソフト名 (version)、著者名、ファイル名を明記する。OS は Windows 又は Mac、使用ソフトは Microsoft Word を推奨する。

〒113-0033 東京都文京区本郷3-14-15
 美工本郷第二ビル5階
 東京大学大学院薬学系研究科
 医薬品情報学講座
 「医薬品情報学」宛
 TEL 03-5841-2271
 FAX 03-5802-1570

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) 教育、解説、資料	8頁以内
1-3) 短報(ノート)、寄書	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400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、A4判の用紙に横書き10ポイント以上で印字する。英文はA4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・寄書・総説においては、英文の「構造化要旨」(structur-

ed abstract) の形式をとる。原著・短報・寄書に関しては、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() 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。それぞれの原稿裏面には筆頭著者名、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。
- 2-3-9) 図、表、写真の挿入箇所は原稿欄外に朱筆明記する。
- 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。
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。

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.教育 5.解説・資料 6.寄稿							
特別掲載の希望	1.有 2.無							
(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 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 11.かかりつけ薬局 12.PMS 13.医療人のコミュニケーション 14.薬局が望む医薬品情報 15.Bioethics 16.情報マネジメント 17.リスクマネジメント情報 18.事故処理、プレアポイド実例報告 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 21.その他()						
	レフリー候補者の提示	1.有 2.無 *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		受理の分類	1.原著 2.短報(ノート) 3.総説 4.教育 5.解説・資料 6.寄稿		英文チェック		
合計	枚		受理日	掲載決定		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	Vol. No.	編集委員長サイン		

レフリー候補者 (5名まで記入可)	ふりがな 氏名		所属機関名 ・部署	
	連絡先	〒・所在地 機関名・部署 TEL FAX e-mail		
	ふりがな 氏名		所属機関名 ・部署	
	連絡先	〒・所在地 機関名・部署 TEL FAX e-mail		
	ふりがな 氏名		所属機関名 ・部署	
	連絡先	〒・所在地 機関名・部署 TEL FAX e-mail		
	ふりがな 氏名		所属機関名 ・部署	
	連絡先	〒・所在地 機関名・部署 TEL FAX e-mail		
	ふりがな 氏名		所属機関名 ・部署	
	連絡先	〒・所在地 機関名・部署 TEL FAX e-mail		
	ふりがな 氏名		所属機関名 ・部署	
	連絡先	〒・所在地 機関名・部署 TEL FAX 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18年7月9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、小山弘子、澤田康文、白神 誠、高柳輝夫、中島恵美、林 昌洋、平井みどり、藤井俊志、政田幹夫、松川隆一、望月眞弓、山崎幹夫、若林 進
監事	田中依子、山本信夫
地区幹事	北海道：黒澤菜穂子、東北：村井ユリ子、関東甲信越：武立啓子、中部：大津史子、近畿：丁 元鎮、中・四国：岡野善郎、九州・沖縄：神村英利

— 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、office@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

◆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（office@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）

平成 18 年度第 1 回日本医薬品情報学会幹事会

日時：平成 18 年 7 月 8 日（土）12：30～

場所：国立京都国際会館 2 階 I 会議室

出席者：山崎、乾、高柳、望月、浅田、旭、上原、折井、岸本、木津、黒川、小久保、小清水、後藤、小山、澤田、中島、林、平井、藤井、政田、松川、若林、田中、黒澤、村井、武立、大津、神村

議題：

1. 平成 18・19 年度新役員について
2. 平成 17 年度収支報告および平成 18 年度予算報告について
3. 各委員会からの平成 17 年度の活動報告と平成 18 年度の活動予定について
4. 医薬品情報認定薬剤師検討委員会の設置について
5. 平成 19 年度学術大会・総会について
6. その他

第 9 回日本医薬品情報学会 総会

日時：平成 18 年 7 月 9 日（日）8：20～8：55

場所：国立京都国際会館

出席者：191 名（委任状） 46 名（会場） 計 237 名

1. 平成 17 年度事業報告
一庶務報告一
- 第 8 回総会、幹事会、会員報告
一事業報告一
- 第 8 回学術大会、平成 17 年度フォーラム、
学会誌「医薬品情報学」の発行
2. 平成 17 年度決算報告
3. 監査報告
4. 平成 18・19 年度新役員について
5. 平成 18 年度事業計画について
6. 平成 18 年度収支予算について
7. 平成 19 年度学術大会・総会について

第 15 回編集委員会

日時：平成 18 年 7 月 25 日（火）18：00～19：50

場所：東京大学薬学部総合研究棟 10 階

出席者：澤田、阿部、飯久保、泉澤、太田、大谷、仲佐、藤井、武立、田村、吉岡、堀

議題：

報告事項

1. 第 8 巻第 3 号の構成について
2. 原著論文投稿・審査状況

審議事項

3. 第 8 巻第 4 号以降の構成について
4. 第 8 巻第 4 号の寄稿について
5. 投稿規定・執筆要領の一部改訂について
6. 投稿論文推進に関して

● 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）

〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1

北里大学薬学部臨床薬学研究センター

医薬品情報部門

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）

〒113-0033 東京都文京区本郷 3-14-15

美工本郷第二ビル 5 F

東京大学大学院薬学系研究科

医薬品情報学講座

電話：03-5841-2271

FAX：03-5802-1570

e-mail：office@jasdi.jp

● 訂正

第 8 巻第 1 号の表紙に誤りがありました。（誤）原著論文を（正）投稿論文、（誤）Mariko Tukigi を（正）Mariko Tsukiji と訂正をお願いするとともに、お詫び申し上げます。

医薬品情報学 第 8 巻 第 2 号 2006 年 8 月 16 日発行

編集委員会

委員長：澤田康文 副委員長：阿部宏子 委員：飯久保尚、泉澤 恵、太田隆文、大谷壽一、尾鳥勝也、折井孝男、田村祐輔、仲佐啓詳、濱 敏弘、藤井俊志、武立啓子、堀 里子（事務局）、山田安彦、吉岡 努

発行者：日本医薬品情報学会

会長：山崎幹夫

発行：〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1 北里大学薬学部臨床薬学研究センター 医薬品情報部門

e-mail: office@jasdi.jp

制作：よしみ工産株式会社