

薬剤師のさらなる臨床貢献を目的とした  
情報リテラシーの向上に関する研究

大嶋 繁

## 目次

略語	1
諸言	2
第1章 副作用情報提供の定量的評価	
-尤度比、的中率および非特異的初期症状発現率を用いた評価-	6
第1節 目的	6
第2節 理論	9
第1項 副作用一覧の副作用症候数	9
第2項 事前確率と事後確率（的中率）	9
第3項 尤度比	10
第4項 非特異的初期症状発現率を利用した情報提供の有用性評価	11
第3節 方法	13
第1項 事後確率および尤度比を用いた初期症状提供の有用性評価	13
第2項 非特異的初期症状発現率の算出	14
第3項 非特異的初期症状発現率を用いた情報提供の有用性評価	17
第4節 結果	18
第1項 初期症状提供の有用性評価	18
第2項 非特異的初期症状発現率の算出	18
第5節 考察	22
第6節 小括	27
第2章 オセルタミビルによる異常行動の発現予測	28
第1節 目的	28
第2節 方法	30
第1項 BBB機能破綻の生じた炎症モデルの作成評価	30

第2項	オセルタミビル、オセルタミビルカルボキシレートおよびアセトアミノフェンの脳内移行性	33
第3節	結果	37
第1項	Lipopolysaccharides 炎症誘発モデルにおける evans blue の BBB 透過性の評価	37
第2項	Lipopolysaccharides 炎症誘発モデルにおける体温および体調変化	38
第3項	オセルタミビル、オセルタミビルカルボキシレートの脳内移行性	39
第4項	アセトアミノフェンの脳内移行性	40
第4節	考察	42
第5節	小括	43
第3章	薬局問診票と副作用文献における体質に関する記載の現状	44
第1節	目的	44
第2節	方法	46
第1項	問診項目の現状調査	46
第2項	副作用と関連する患者体質に関する記載の調査	46
第3節	結果	48
第1項	問診項目の現状調査	48
第2項	副作用と関連する患者体質に関する記載の調査	50
第4節	考察	56
第5節	小括	57
第4章	漢方問診票を利用したスティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) 発症患者 52 人の体質調査	58
第1節	目的	58

第2節	方法	59
第1項	問診票の作成	59
第2項	調査方法	62
第3項	解析方法	62
第3節	結果	64
第1項	SJS発症群基礎データ	64
第2項	SJS発症群と対照群の有所見率の比較	66
第3項	陽性尤度比および陰性尤度比が最大となる証スコアの境界値 の算出	66
第4項	決定木による分析と陽性尤度比	68
第4節	考察	72
第5節	小括	74
第5章	フィジカルアセルメントを伴った薬剤師の介入による降圧剤処方 の見直し	75
第1節	目的	75
第2節	方法	77
第1項	実施施設および対象者の選択	77
第2項	降圧薬変更の提案	77
第3項	薬剤変更後の血圧および脈拍数の変化	78
第4項	副作用モニタリング	79
第5項	薬剤変更による薬剤費の変化	79
第3節	結果	80
第1項	対象者の背景および変更薬剤の決定	80
第2項	薬剤変更前後での血圧および脈拍数の変化	81
第3項	副作用モニタリング	82
第4項	薬剤変更による薬剤費の変化	82
第4節	考察	84

第 5 節 小括 .....	86
総括 .....	87
謝辞 .....	89
主論文目録 .....	90
引用文献 .....	91

## 略語

本論文中に使用した略語について以下に記載する。

ACI: Angiotensin -Converting Enzyme Inhibitors

AP: Acetaminophen

ARB: Angiotensin II Type Receptor Blockers

AUC: Area Under the Blood Concentration-time Curve

BBB: Blood Brain Barrier

BPR: Brain-to-Plasma Ratio

EB: Evans Blue

HLA: Human Leukocyte Antigen

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

IF: Interview Form

LPS: Lipopolysaccharide

MedDRA/J: Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese version

NIS: Incidence of Nonspecific Initial Symptoms

OC: Oseltamivir Carboxylate

OP: Oseltamivir Phosphate

PBS: Phosphate Buffered Saline

P-gp: P-glycoprotein

PT: Preferred Term

SJS: Stevens-Johnson Syndrome

TCA: Trichloroacetic Acid Solution

TEN: Toxic Epidermal Necrolysis

## 緒言

1993年のソリブジン薬禍では、医薬品相互作用に基づく抗がん剤の副作用増幅により15名の死者を出した。この事件は、患者の処方管理する立場である薬剤師のチェックをすり抜けた出来事として、薬剤師の情報リテラシーが問題視された。これを契機に医薬品の適正使用の取組みが本格的になされ、医療用医薬品添付文書の抜本的見直しから始まり、患者への情報提供のあり方が改めて論じられた<sup>1-3)</sup>。1996年6月の薬事法改正、さらには、1997年4月の薬剤師法改正により、医薬品の適正使用のために、薬剤師の患者への情報提供が義務づけられた。このことは、薬剤師の情報リテラシーを高めて、情報提供により医療に貢献する義務が生じたことを意味する。

医薬品の適正使用は、1993年に厚生省から出された“21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会”の最終報告<sup>4)</sup>により次のように示された。「医薬品の適正使用とは、まず、的確な診断に基づき患者の状態にかなった最適の薬剤、剤形と適切な用法・用量が決定され、これに基づき調剤されること、次いで、患者の薬剤についての説明が十分に理解され、正確に使用された後、その効果や副作用が評価され、処方にフィードバックされるという一連のサイクルである」。

この一連のサイクルを円滑に進めるには、薬剤師は、患者に対して、医薬品を正しく理解して使用できるように、情報提供しなければならない。次に、患者の服薬状況、効果および副作用をモニターし、医師に情報を提供する必要がある。さらに、モニターした結果および提供した情報内容を随時記録することで、患者の薬物治療の経時的変化の把握に努めなければならない。そして、これら患者の情報は全て薬剤服用歴（以下、薬歴）に記録される。すなわち、医薬品の適正使用は薬剤師の情報リテラシーに大きく依存する。

医療の中の役割が医師と異なる薬剤師は、医師とは異なった視点で患者に情報を提供する必要がある。医師法第二十三条で、医師は患者に対して保健指導を行う義務が定められている。この保健指導義務については、過去の判例においてかなり広範囲に捉えられている。注目すべきは、1996年の高松高裁の判決である<sup>5)</sup>。本事案は国立大学病院で手術を受けて退院後、Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) により死亡した事例について、TENは医薬品の副作用によるものであり、医師の投薬等に過失があるとして、遺族が損害賠償を請求したものである。高松高裁は、「投薬による副作用の重大な結果を回避するために、薬剤を服薬中にどのような症状が発現した場合に医師の診察を受けるべきか患者自身で判断できるように、具体的に情報を提供し、説明指導すべきである」との判決を言い渡した。しかしながら、医師法第十七条では、医師以外の医業を禁止しており、薬剤師の行う情報提供がこれに触れないかとの危惧がある。実際に、1997年の夏、医薬分業の先進地とされる長野県上田市で、薬剤師が薬の副作用などを患者に文書で説明したところ、医師側が「患者に不安を与えている」として反発した。この上田事件は、薬剤師の副作用の情報提供のあり方に一石を投じることになった。日本病院薬剤師会の顧問弁護士である三輪亮寿弁護士は、「医師と薬剤師の提供する情報に、明確な境目があるわけではないが、処方意図や医薬品の有効性等に関してはやはり、患者を診察している医師の役割である。これに対して薬剤師が行う情報提供は、患者に処方された医薬品を具体的に示しながら、正確に使用するための用法・用量を説明し、さらに、副作用や使用上の注意等の安全性情報を確認していくことを主たる役目とする。」と述べている<sup>6)</sup>。さらに、三輪弁護士は薬剤師に期待されているのは副作用の前駆症状を早期に発見して対応に結びつけることであると付け加えている。そのため、社団法人日本病院薬剤師会（以下、日病薬）では「重大な副作用回避のた



めの服薬指導情報集」を発行し、副作用の早期発見のために初期症状を患者に提供することを推進した。

しかしながら、患者への情報提供義務規程である薬剤師法第二十五条の 2 の施行から 14 年が経過した現在でも、初期症状の情報提供によるアウトカムは報告されていない。このことは、薬剤師が初期症状について、有用性の定量的な評価をせずに患者に情報を提供し続けたことが最も大きな原因である。

また、薬歴に基づく副作用レビューの必要性を痛感したのが、インフルエンザ治療薬のオセルタミビルリン酸塩 (OP) 服用後の異常行動に関する物議である。2007 年 3 月に厚生労働省の指示により緊急安全性情報が配布されたが<sup>7)</sup>、患者と日々接している薬剤師からは、メッセージが発出されることはなかった。本来、医薬品の適正使用のために、OP の効果や副作用を薬歴に記載するのが職務であると考え、薬剤師は職務上の責任を果たすには至らなかった。

このように、薬剤師が医療に貢献できないのは、情報リテラシーの不足に負うところが大きいと著者は考えた。そこで、薬剤師の臨床貢献度を高めるために、情報リテラシーの向上を図るための研究を行った。

まず、Bayes 統計学で活用されている事前確率、事後確率および尤度比の概念<sup>8,9)</sup>を、初期症状の情報提供の有用性を評価するために導入することとした。さらに、初期症状による副作用の予測性の尺度として、非特異的初期症状発現率を新規に考案し、応用性について評価した。

次に、OP 服用後に発症する異常行動について、臨床で利用できる評価法を構築するために、基礎的研究を行った。OP およびその活性代謝物であるオセルタミビルカルボキシレート (OC) によって海馬での神経興奮が生じること<sup>10,11)</sup>、また、ラットの OP 経口投与後の濃度は海馬で高いことが知られていることから<sup>12)</sup>、炎症によって血液脳関門 (BBB) のバリアー能が低下して、OP および

OC の脳内濃度上昇をきたしやすい小児に、異常行動が発症しやすいとの仮説を立て、炎症モデルマウスを構築して、OP 投与後の脳内移行性を調べた。さらに、小児の炎症時の BBB のバイアビリティー評価薬物として、臨床的に評価可能な候補薬物であるアセトアミノフェン (AP) を取りあげ、炎症と脳移行性との関係について検討した。

さらに、副作用の予測・回避への貢献度を高めるためのブレークスルーとして、患者の体質情報を利用できないか検討した。Human Leukocyte Antigen (HLA) と副作用<sup>13)</sup>および HLA と体質<sup>14)</sup>の関連性についての論文報告があるため、体質と副作用との関連性に着目し、代表的な副作用の症例報告を収集・評価した。しかし、西洋医学の症例報告には体質を発症要因とする概念はなく、副作用と体質を結びつけることはできなかった。そこで、体質調査のための漢方問診票を作成し、副作用発症者群と健常者群での体質の違いを、Stevens-Johnson Syndrome (SJS) 患者会の協力を得て、後ろ向きケースコントロール研究により調査した。

以上は、副作用の予測・回避に関する、情報リテラシーの向上を目的とした研究である。しかしながら、薬剤師がより医療に貢献するためには、薬物治療に関する情報を自ら積極的に収集、評価し、さらに処方にフィードバックする必要がある。

そこで、薬剤師自らがバイタルサインを取得してフィジカルアセスメントを行い、処方を適正化するための研究を行った。すなわち、薬剤師が介護老人保健施設 (以下、老健) の入所者のバイタルサインを取得し、降圧剤の処方を効果が同等な安価な薬剤に変更し、薬効評価、副作用モニタリングを行い、薬剤費削減を試みた。

以上、これらの結果を 5 章にわたり論述する。

## 第1章 副作用情報提供の定量的評価

-尤度比、的中率および非特異的初期症状発現率を用いた評価-

### 第1節 目的

1997年4月の薬剤師法第二十五条の2の施行により、薬剤師が患者に提供する情報の内容は大きく変化した。この改正薬剤師法には「薬剤師は、販売又は授与の目的で調剤したときは、患者又は現にその看護にあっている者に対し、調剤した薬剤の適正な使用のために必要な情報を提供しなければならない。」と記されている。日本病院薬剤師会では、薬剤師が患者に提供すべき情報について検討し、用法・用量、効能・効果などの有効性情報の他に、安全性情報として、患者にわかりやすい表現を用いて副作用の情報を提供すべきとの指針を出した<sup>3)</sup>。以後、薬剤師は患者に対し、副作用の早期発見および重篤化を防止する目的で、副作用の初期症状を情報提供している。提供する初期症状は患者にとって理解しやすい症状を選択するため、ありふれた体調の変化が中心となり、医薬品に起因する症状であるかの判断が難しいことが多い。例えば、倦怠感や食欲不振などの症状は医薬品を服用していなくても起こりうる症状であり、患者によっては、重篤な副作用の初期症状であることに気づかず、対処せずに重篤化を招くことや、副作用でないにもかかわらず過敏に反応し、常に副作用の発現を疑うことも考えられる<sup>15,16)</sup>。また、患者に提供する初期症状は、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）に記載された重大な副作用の初期症状であり、医薬品によっては膨大な情報量になる。また、添付文書には、非常に希な副作用および根拠の希薄な副作用も記載されており、無用な情報が患者に提供され、患者が混乱を生じる可能性もある。そのため、薬剤師は、起こりうる可能性の

高い副作用を優先的に回避するために、添付文書の中から有用な情報を取捨選択して提供する必要がある。そのため、初期症状の情報提供の有用性が定量的に評価されるべきであるが、現在までそのような検討はなされていない。そこで、本章では、初期症状の情報価値を評価するために、Bayes 統計学の事前確率、事後確率および尤度比の概念<sup>8,9)</sup>を用いて、初期症状の情報提供の有用性を定量的に評価した。また、医薬品の作用によらない初期症状発現率を考案し、この発現率を用いた初期症状の定量的評価の有用性を検討した。

一般に、ある検査を行う前に、検査の対象者が疾病である確率は、対象者を含む母集団中での疾病者の割合を用いて表し、これを事前確率とする。次に、検査を実施し陽性と出た場合、真にその疾病に罹患している確率を事後確率（的中率）とする。事後確率は事前確率よりも高くなる。

検査の有用性は、より高い事後確率（的中率）を与えることと、事前確率に対して、どれだけ事後確率を高めたかにより評価でき、後者は陽性尤度比 {Positive Likelihood Ratio :  $LR (+)$ }（以下、尤度比）がその尺度になる。ここで、事前確率を医薬品の副作用発現率、検査を副作用の初期症状とおきかえると、初期症状提供の有用性は、事後確率（的中率）および尤度比を用いて評価できる。

事後確率（的中率）および尤度比算出にあたって留意すべきこととして、検査結果が陽性であっても、罹患していない人達、すなわち、医薬品を服用した際に、初期症状を呈しても副作用を発症しない患者、いわゆる偽陽性の存在率の扱いである。そこで、本研究では、医薬品インタビューフォーム（以下、IF）の「項目別副作用頻度および臨床検査値異常一覧」（以下、副作用一覧）に示されている、「悪心」、「発疹」、「瘙痒」、「めまい」など（以下、副作用症候）を初期症状と同様の症状と見なし、これらの頻度および有症状率には、少なから

ず偽陽性が含まれていることを前提に、事後確率（的中率）および尤度比を計算した。例として、副作用を「肝障害」、初期症状を「発疹」として、数種医薬品の副作用情報提供としての発疹の有用性を評価した。また、別途二項検定により医薬品の作用によらない副作用症候発現率を算出し、これを非特異的初期症状発現率(incidence of nonspecific initial symptoms :NIS)とみなして、副作用発現に対する発疹の情報提供の有用性を評価した。

なお、本研究において副作用（Adverse Drug Reaction）とは、「病気の予防，診断もしくは治療，または生理機能を変える目的で投与された医薬品に対する反応のうち，有害で意図しないもの」、とした<sup>17)</sup>。

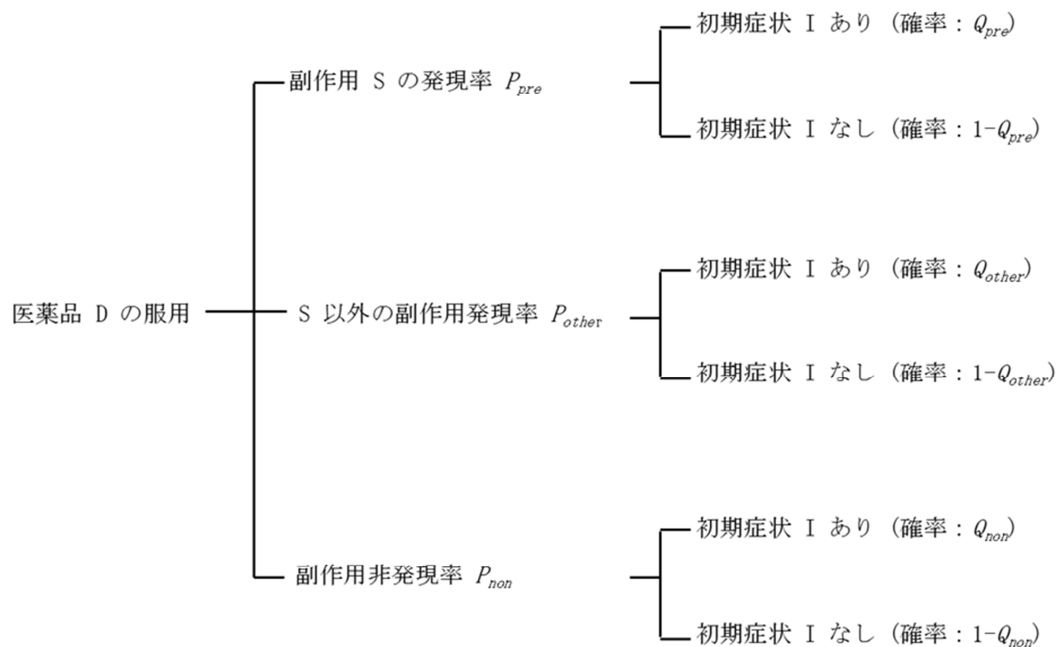
## 第 2 節 理論

### 第 1 項 副作用一覧の副作用症候数

医薬品インタビューフォーム（IF）の副作用一覧の副作用症候の発生数は、重大な副作用等の特定の副作用に起因せず、症候そのものが副作用とみなされるもののほか、重大な副作用等他の副作用に起因する身体的・精神的症候、さらには、医薬品の作用によらない日常的な身体変調による非特異的な症候が含まれるものとする<sup>18)</sup>。

### 第 2 項 事前確率と事後確率（的中率）

医薬品 D の服用による副作用 S の発現と初期症状の発現の関係を Fig. 1 に示す。



**Fig. 1** Probability tree diagram expressing the occurrence of adverse drug reactions and the presence of an initial symptom.

Figure 1 より、事前確率および事後確率（的中率）は次のように与えられる。

$$\text{事前確率} = P_{pre} \text{-----} \text{①}$$

$$\text{事後確率 (的中率)} = \frac{P_{pre}Q_{pre}}{P_{pre}Q_{pre}+P_{other}Q_{other}+P_{non}Q_{non}} \text{-----} \text{②}$$

$$\text{ただし、} P_{pre} + P_{other} + P_{non} = 1$$

ここで、 $P_{pre}$  は IF の副作用一覧から得られる。また、 $Q_{pre}$  は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）の「副作用が疑われる症例報告」から、症例ごとに、その症状（副作用症候）の有無を調べることで得られる。 $P_{other}$  は IF の副作用一覧から求めることは可能であるものの、 $Q_{other}$  を入手することはできない。しかし、副作用 S の発現者も含めた、服用者全体での初期症状保有率（ $Q_t$ ）は、副作用一覧の副作用症候発生率として求めることができる。すなわち、②式の  $P_{pre}Q_{pre} + P_{other}Q_{other} + P_{non}Q_{non}$  は、 $(P_{pre} + P_{other} + P_{non}) Q_t$  に等しく、これは、副作用症候発現率  $Q_t$  に置き換えることができるため、事後確率（的中率）を次式により算出できる。

$$\text{事後確率 (的中率)} = \frac{P_{pre}Q_{pre}}{Q_t} \text{-----} \text{③}$$

### 第3項 尤度比

検査結果が陽性であった場合、患者が罹患している確率がどれくらい上昇するかの指標として、尤度比が用いられており<sup>7)</sup>、疾病にかかっている人が陽性の結果となるオッズと正常な人が陽性の結果となるオッズの比で示される。

$$Od = \frac{P}{1-P} \text{-----} \text{④}$$

$$P = \frac{Od}{1 + Od} \text{-----} \text{⑤}$$

$$LR (+) = \frac{Od_{post}}{Od_{pre}}$$

$$= \frac{P_{post} (1 - P_{pre})}{P_{pre} (1 - P_{post})} \text{-----} \text{⑥}$$

ただし、 $P$  = 確率、 $P_{pre}$  = 事前確率、 $P_{post}$  = 事後確率

$Od$  = オッズ、 $Od_{pre}$  = 事前オッズ、 $Od_{post}$  = 事後オッズ

$LR (+)$  = 陽性尤度比

#### 第4項 非特異的初期症状発現率を利用した情報提供の有用性評価

本節第1項において、副作用一覧の副作用症候発現頻度には、医薬品の作用によらない症候の発生が含まれていることを仮定した。そこで、その症候発現率を算出することで、これを用いた情報提供の有用性評価も可能となる。

共通の作用・副作用による影響を可能な限り少なくするために、薬理作用および構造式の異なる医薬品を多数選択した。これら医薬品の副作用一覧から、副作用症候について、その発現率を求め、有意に発現率が高い、あるいは低い医薬品を除く操作を繰り返し、有意差のなくなった段階での症例数および発生数をプールしたものをを用いれば、有意差のない医薬品での発現率、換言すると、医薬品の作用によらない非特異的副作用症候発現率が算出できる。

本研究では、これを医薬品の服用（使用）に伴って生じる、医薬品の作用によらない症候発現率、すなわち、非特異的初期症状発現率とみなし、特定の副作用ではなく、何らかの副作用のシグナルとしての情報提供の有用性評価のスケールになるものと考えた。



非特異的初期症状発現率と同じ発現率の初期症状は、情報提供価値が低く、大きく上回るものはその価値は高いと考えられる。

### 第3節 方法

#### 第1項 事後確率および尤度比を用いた初期症状提供の有用性評価

副作用を肝障害、初期症状を発疹として、情報提供の有用性を評価した。剤形は内服薬とした。

##### (1) 調査対象医薬品の選択

総合機構の「副作用が疑われる症例報告に関する情報」の平成16年度以降の報告（新掲載様式）の検索画面で、医薬品の経路を「内服薬」にチェック、副作用名を「肝障害」と入力し検索した。得られた554種類の医薬品について、各症例を調査し、副作用欄に日本EU規制調和国际会議国際医療用語集日本語版（MedDRA/J）に記載されている基本語（PT）レベルの発疹に含まれる症状（皮疹、薬疹など）の記載がある医療用医薬品を抽出した。さらにこれらの中から、先発医薬品で、かつ医療用医薬品添付文書の重大な副作用の項に肝障害の記載があるものを対象とした。なお、精神神経用薬、腫瘍用薬および麻薬を服用している患者は、疾患による不定愁訴や有症状率が高いため、これらの医薬品は調査から除いた。

##### (2) $P_{pre}$ と $Q_{pre}$ の算出

総合機構の検索画面は医薬品ごとに副作用症例が一覧としてリストされるため、これを用いて、前項で抽出された医薬品について、単独投与で肝障害を発症した症例を数えた（e）。さらに、副作用欄にPTレベルの発疹が記載されている症例を数えた（f）。（f）を（e）で除し、 $Q_{pre}$ を算出した。また、各医薬品のIFの副作用一覧に記載されている肝障害の発現例数を調査症例数で除し、 $P_{pre}$ を求めた。承認時までの調査で肝障害が発現

しなかった医薬品については、使用成績調査も含めて計算し、肝障害発現率  $P_{pre}$  を求めた。

### (3) 事後確率の算出

前項の  $P_{pre}Q_{pre}$  を、IF の副作用一覧に記載されている発疹（PT レベル）の発現率（ $Q_t$ ）で除して算出した。

## 第 2 項 非特異的初期症状発現率の算出

### (1) 調査対象医薬品の選択

- ① 2011 年 6 月現在に日本で市販されている内服薬のうち、IF の「安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項目別副作用発現頻度に、承認時迄の調査が記載されている医薬品を対象とした。
- ② 日本標準商品分類番号の上 5 桁（細細分類）で医薬品を分け、番号毎に 3 種の医薬品を選択した。ただし、同一番号中に異なる作用機序の医薬品がある場合には、作用機序ごとに 3 種の医薬品を選択した。例えば、87214 には Angiotensin- Converting Enzyme Inhibitors と Calcium Channel Blocker など、多種類の作用機序の医薬品が含まれるため、作用機序毎に医薬品を選択した。なお、細細分類あるいは作用機序ごとで医薬品数が 3 種に満たない場合は、調査可能な全ての医薬品を選択した。
- ③ 精神神経用薬、腫瘍用薬および麻薬を服用している患者は、疾患による不定愁訴や有症状率が高いため、これらの医薬品は調査から除いた。

以上の基準により選択した調査対象医薬品 140 種類を、Table 1 に示す。

**Table 1** List of investigated medicines

アカルボース	サルボグレラート塩酸塩	フマル酸ケトチフェン
アシクロビル	ジクロフェナクナトリウム	ブメタニド
アジスロマイシン水和物	ジメモルファンリン酸塩	ブラバスタチンナトリウム
アゼラスチン塩酸塩	酒石酸トルテロジン	フルコナゾール
アゼルニジピン	シラザプリル水和物	プロバゲルマニウム
アゾセמיד	シロスタゾール	プロピベリン塩酸塩
アトルバスタチンカルシウム水和物	スクラルファート水和物	プロブコール
アネトールトリチオン	スマトリプタン	プロプラノロール塩酸塩
アミノ酸製剤	スルファメトキサゾール・トリメトプリム	分岐鎖アミノ酸
アムロジピンベシル酸塩	セフォチアム塩酸塩	ベザフィブラート
アルファカルシドール	セフチブテン	ベニシラミン
アレンドロン酸ナトリウム水和物	セフボドキシムプロキセチル	ベブラゾールナトリウム
アロチノロール塩酸塩	セベラマー塩酸塩	ペリンドプリルエルブミン
アロプリノール	セリプロロール塩酸塩	ボグリボース
アンブロキシソール塩酸塩	ゾニサミド	ポリコナゾール
イコサペント酸エチル	ゾルミトリプタン	ホルモテロールフマル酸塩水和物
一硝酸イソソルビド	チクロピジン塩酸塩	マニジピン塩酸塩
イトブリド塩酸塩	チザニジン塩酸塩	マロチラート
イフェンプロジル酒石酸塩	テオフィリン	ミグリトール
ウルソデオキシコール酸	テブレノン	ミチグリニド
エチドロン酸二ナトリウム	テルピナフィン塩酸塩	ミデカマイシン酢酸エステル
エバルレスタット	テルミサルタン	ミノサイクリン塩酸塩
エベリゾン塩酸塩	ドカルバミン	メキシレチン塩酸塩
エレトリプタン臭化水素酸塩	トスフロキサシントシル酸塩水和物	メキタジン
塩酸ロメリジン	トラセמיד	メコバラミン
オセルタミビルリン酸塩	トラピジル	メシル酸ガレノキサシン水和物
オメプラゾール	トレピプトン	メトプロロール酒石酸塩
オーラノフィン	ナテグリニド	メナテトレノン
オルメサルタンメドキシミル	ナフトピジル	メロキシカム
オロバタジン塩酸塩	ニコランジル	モサプリドクエン酸塩
ガバベンチン	ニソルジピン	ユビデカレノン
カプトプリル	ニトレンジピン	ラコール配合経腸用液
カモスタットメシル酸塩	バラシクロピル塩酸塩	ラニチジン塩酸塩
β-ガラクトシダーゼ	バルニジピン塩酸塩	ラフチジン
カルシトリオール	ピソプロロールフマル酸塩	ラベタロール塩酸塩
カルベジロール	ピタバスタチンカルシウム	ランソプラゾール
カンデサルタンシレキセチル	ピブメシリナム塩酸塩	ランソプラゾール・アモキシシリン・クラリスロマイシ
クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物	ピモベンダン	リセドロン酸ナトリウム水和物
クエン酸第一鉄ナトリウム	ビルジカイニド塩酸塩	リファンピシン
グラニセトロン塩酸塩	ビルメノール塩酸塩水和物	レバミピド
クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物	ファモチジン	レボフロキサシン水和物
グリクラジド	ファレカルシトリオール	ロキシスロマイシン
グリベンクラミド	ファロベナムナトリウム	ロキソプロフェンナトリウム水和物
グリメピリド	フェノテロール臭化水素酸塩	ロペラミド塩酸塩
クロバザム	プシラミン	
クロピドグレル硫酸塩	フドステイン	
クロフェダノール塩酸塩	プトロビウム臭化物	
サラゾスルファピリジン	フマル酸第一鉄	

## (2) 剤形および適応症別副作用発現頻度の選択基準

- ① IF に同成分で剤形別に複数の臨床試験結果が記載されている場合、  
錠剤＞カプセル剤＞散剤＞ドライシロップ剤の順位で最も上位の剤形を選択した。
- ② 同一成分で複数の適応症について臨床試験結果がある場合には、最も症例数の多い適応症を対象とした。

## (3) 副作用用語の統一

IF に記載されている副作用名の表記は、医薬品によって異なることがあるため、その違いを統一するために、MedDRA/J バージョン 14.0 に収載されている PT に置きかえた。

なお、用語変換は、(財)日本公定書協会 Japanese Maintenance Organization 事業部が編集した“MedDRA/J 利用の手引き（平成 22 年改定版）” および“MedDRA 用語選択 Point to Consider 文書リリース 4.1” に準じて行った。

IF に記載されている症状には、「状態悪化」や「協調欠如」など MedDRA/J 用語への変換が困難なものがあるため、これらはその都度、製薬会社へ問い合わせ確認した。回答の得られなかった項目は評価不能とした。

## (4) 非特異的初期症状発現率の算出

PT に置きかえた副作用から、さらに、初期症状に結びつく副作用症候を選択した。例えば、「胃潰瘍」という副作用は、初期症状として患者に提供しないため、それらの PT は初期症状として選択しなかった。選択した初期症状について、有意に発現率の高いおよび低い医薬品を二項検定により除外した。有意に発現率の高いおよび低い医薬品がなくなるまで繰り返し検定と除外を行い、残った

医薬品の副作用発現症例数を調査症例数で除した値を非特異的初期症状発現率とした。

検定には、Microsoft Excel 2003 の組み込み関数 "BINOMDIST" を利用し、 $p < 0.05$  を有意水準とした。

### 第 3 項 非特異的初期症状発現率を用いた情報提供の有用性評価

方法 1 で対象となった医薬品について、 $Q_i$  を非特異的初期症状発現率の「発疹」の値で除し、情報提供の有用性を評価した。

また、 $Q_i$  を非特異的初期症状発現率の「発疹」の値で除した値が、「1」となる医薬品を調査した。

## 第4節 結果

### 第1項 初期症状提供の有用性評価

第3節 第1項 (1) の選択条件に合致した医薬品数は6であった。事前確率、事後確率、尤度比および非特異的初期症状発現率を、Table 2 に示す。

最も事後確率の高い医薬品はポリコナゾールの 0.208330 であり、発疹を初期症状として情報提供することで、20 人に 1 人の肝障害発現率を 5 人に 1 人まで濃縮できることが示唆された。他の医薬品の事後確率は 0.001791 ~ 0.035730 の範囲であった。尤度比はロキソプロフェンナトリウムで最も高く 24.2 であった。

発疹の 非特異的初期症状発現率 (Table 3, 0.002863) に対し、臨床試験での発疹の発現率が最も高い値を示したのは、ポリコナゾールの 7.0 倍であり、最も低い値を示したのは、イトラコナゾールの 2.3 倍であった。臨床試験で肝障害を発現し、 $Q_i$  を非特異的初期症状発現率の「発疹」の値で除した値が「1」となる医薬品として、ニソルジピンが該当した。

### 第2項 非特異的初期症状発現率の算出

調査対象医薬品 140 種類の承認時迄の調査結果に記載されていた副作用は 1223 項目であり、MedDRA/J により用語を統一した結果、PT 数は 520 となった。

520 の PT には、「胃潰瘍」、「肺炎」、「肝炎」、「十二指腸潰瘍」、「うつ病」など副作用の初期症状と見なすことのできないものを多く含むため、これらを除外した結果 329 種の症状が非特異的初期症状の発現率算出対象となった。

**Table 2** Evaluation of the usefulness of rash for detecting liver damage

医薬品名	事前確率	事後確率	尤度比	臨床試験 全症例数 (N) (人)	発疹 発現数 (n) (人)	N×発疹の NIS <sup>*2</sup> (人)	発疹発現率(n/N)÷発疹 の NIS <sup>*2</sup>
ポリコナゾール	0.050000	0.208330	5.0	100	2	0.3	7.0
フェノフィブラート <sup>*1</sup>	0.003414	0.035730	10.5	1256	10	3.7	2.8
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	0.000907	0.019138	21.4	2204	38	6.3	6.0
チクロピジン塩酸塩 <sup>*1</sup>	0.001765	0.004472	2.5	1120	13	3.3	4.1
イトラコナゾール	0.000806	0.003571	4.4	1240	8	3.6	2.3
ロキソプロフェンナトリウム水和物 <sup>*1</sup>	0.000074	0.001791	24.2	1700	15	4.9	3.1

<sup>\*1</sup>: 使用成績調査も含めて肝障害発症率を算出した医薬品、<sup>\*2</sup>NIS: 非特異的初期症状発現率 (incidence of nonspecific initial symptom)

発疹の発現率が低い医薬品の例

	臨床試験 全症例数 (N) (人)	発疹 発現数 (n) (人)	N×発疹の NIS <sup>*2</sup> (人)	発疹発現率(n/N)÷発疹 の NIS <sup>*2</sup>
ニソルジピン	1030	3	2.9	1.0



**Table 3** Incidence of nonspecific initial symptoms

症状	発現率	症状	発現率
悪心	0.003093	不眠症	0.000195
下痢	0.003087	浮腫	0.000179
発疹	0.002863	ほてり	0.000146
頭痛	0.001846	振戦	0.000138
そう痒症	0.001626	胸痛	0.000130
腹部不快感	0.001580	心窩部不快感	0.000124
傾眠	0.001424	味覚異常	0.000121
便秘	0.001407	湿疹	0.000115
腹痛	0.001352	口の感覚鈍麻	0.000098
食欲減退	0.001239	頻尿	0.000091
倦怠感	0.001044	胃腸障害	0.000089
腹部膨満	0.001017	顔面浮腫	0.000088
動悸	0.000740	関節痛	0.000082
嘔吐	0.000732	おくび	0.000074
口渇	0.000672	皮膚乾燥	0.000072
消化不良	0.000652	咳嗽	0.000072
上腹部痛	0.000291	脱毛症	0.000068
感覚鈍麻	0.000250	多汗症	0.000067
紅斑	0.000248	呼吸困難	0.000061
発熱	0.000243	頻脈	0.000061
鼓腸	0.000235	潮紅	0.000060
蕁麻疹	0.000232	口唇炎	0.000055
口内炎	0.000228	血圧上昇	0.000054
耳鳴	0.000211	熱感	0.000047

非特異的初期症状発現率が0でない症状は48症状であった。結果をTable 3に示す。悪心が最も高い値を示し0.003093であった。続いて、下痢(0.003087)、発疹(0.002863)、頭痛(0.001846)、そう痒症(0.001626)の順に高い値を示した。最も低い症状は熱感の0.000047であった。

## 第5節 考察

最も高い尤度比を示したロキソプロフェンナトリウムは (Table 2) 、発疹を呈した場合、呈しない場合と比較して肝障害を発現する確からしさは、24.2 倍増加する。しかし、事前確率が低い (0.000074) ことに起因して、事後確率 (0.0018) も低く、ロキソプロフェンナトリウムを服用して 1000 人が発疹を呈しても、事後確率は約 0.2% であるため 998 人は肝障害を発現しないことになる。このように事後確率の低い初期症状は、患者の気づきならびに症状発現後の鑑別ともに困難である。ロキソプロフェンナトリウムの次に高い尤度比 (21.4) を示したスルファメトキサゾール・トリメトプリムの事後確率は、0.020 と 6 医薬品の中では 2 番目に高い値を示した。スルファメトキサゾール・トリメトプリムでは、発疹を 1000 人が呈した場合、20 人が肝障害を発現する可能性がある。ロキソプロフェンナトリウムに比べ、10 倍検出力が高いものの、ロキソプロフェンナトリウムと同様に事前確率が低いため、事後確率は 2% に過ぎない。通常の臨床検査において、2% の的中率の検査の有用性は低いが、予防を目的とする初期症状の提供による事後確率としては高い数値として評価されるのかも知れない。

Table 2 に示した 6 医薬品の中で、ポリコナゾール以外の事後確率は、5% に満たず、初期症状発現者のほとんどは陰性である。ポリコナゾールの尤度比は 5.0 であり、発疹を呈した場合でも呈しない場合と比べて、肝障害を有する確率が 5 倍上昇するだけであるが、高い事後確率 (0.21) から、5 人が発疹を呈すると 1 人が肝障害を発現することになる。発疹を呈した場合、肝障害の可能性を否定することは予防の立場からは適切ではないと考えられ、「発疹」の情報提供は有用と思われる。

一方、副作用一覧の副作用症候を非特異的初期症状発現率で除すことにより得られた値は、初期症状を呈したときの副作用の起こりやすさの指標になる。発疹の発現率の低い医薬品として、肝障害の発現率が 0.001 のニソルジピンを提示した。ニソルジピンの発疹を呈する率が 0.0029 であり、非特異的初期症状発現率の「発疹」の発現率 (Table 3, 0.00286) で除した値が「1」となる。このような医薬品では、肝障害に気づくために発疹の情報を提供しても、初期症状のみを呈し、副作用を発現しないことを意味することから、情報提供の有用性は低いと思われる。Table 2 に示した 6 医薬品の中で、臨床試験全症例数に非特異的初期症状発現率を掛けた値と IF に記載された発現件数の差が大きいのは、スルファメトキサゾール・トリメトプリムであり、臨床試験で発疹を呈した 38 例中、6.3 例が医薬品の作用によらず初期症状を発現する数であり、残りの約 32 例は、何らかの副作用を発現することが見込まれる。また、6 種類の医薬品の初期症状発現率を非特異的初期症状発現率で除した値が 2.3 ~ 7.0 の値を示し、非特異的初期症状発現率を用いることで、初期症状を呈した場合の副作用の起こしやすさを表すことができる。高い値を示したポリコナゾールやスルファメトキサゾール・トリメトプリムは、発疹を呈した場合、何らかの副作用を起こす確率が高いことから、発疹の情報提供は必要であろう。

第 2 節 第 1 項 副作用一覧の副作用症候数では、副作用症候のカウントは、同一症例において他の副作用との重複があっても累計して行われることを仮定した。また、医薬品作用との因果関係とは無関係に発現した症候であれば、累計されることも仮定した。しかし、重大な副作用等の発生症例では、随伴する軽微な症候をカウントしないケースや、因果性のないものについてもカウントしないことも想定される。そこで、これらの条件を加味した事後確率の計算も

必要と考えた。この計算の際に使用する各項は次のようになる。

$P_{pre}Q_{pre}$  : 当初の計算に等しい

$P_{other}$  : 副作用一覧の肝障害以外の副作用発現率

$Q_{other}$  :  $\frac{\text{発疹発現件数+発疹の可能性のある副作用症例数}}{\text{肝障害以外の副作用症例数}}$

$P_{non}$  : 副作用一覧の副作用非発現率

$Q_{non}$  : 非特異的初期症状発現率

ここで、 $Q_{other}$ を求めるためには、IF から「発疹の可能性のある副作用症例数」を数えなければならない。重篤副作用疾患別対応マニュアル<sup>19)</sup>によると、発疹を発現する重大な副作用には、Stevens-Johnson 症候群、Lyell 症候群、Systemic Lupus erythematosus 様症状、天疱瘡様症状、紅皮症、間質性腎炎、などがあるが、調査対象とした医薬品の副作用一覧にこれら副作用の記載はなかった。そのため、 $Q_{other}$ は単に、発疹発現件数÷肝障害以外の副作用症例数、とした。なお、使用成績調査まで拡張しなければ肝障害症例が発現しない医薬品（チクロピジン塩酸塩、フェノフィブラート、ロキソプロフェンナトリウム）の使用成績調査における発疹の発現数は、見逃しの可能性があるため、承認時までの臨床試験の発現確率を用いて計算し、代用した。結果を Table 4 に示す。

**Table 4** Calculation of the posterior probability and the likelihood ratio on the assumption that rashes accompanied by serious adverse drug reactions are overlooked

医薬品名	事後確率	尤度比
ボリコナゾール	0.17356	4.0
フェノフィブラート	0.04586	14.0
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	0.01636	18.3
チクロピジン塩酸塩	0.00223	1.3
イトラコナゾール	0.00256	3.2
ロキソプロフェンナトリウム水和物	0.00052	7.0

重大な副作用に随伴する軽微な症候や因果性のない副作用症候数を考慮し、事後確率および尤度比を算出した結果、ボリコナゾール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、イトラコナゾールのそれぞれの事後確率の方法 1.3) で求めた値からの変化率は、それぞれ 0.72、0.83、0.85 であり、発疹の数を多く見積もっても、大きな変化はなかった。事後確率の値に影響をおよぼすのが ( $P_{pre}Q_{pre}$ 、 $+ P_{other}Q_{othe}$   $+ Q_{non}P_{non}$ ) の中で  $P_{other}Q_{other}$ 、と  $P_{non}Q_{non}$  である。さらに  $P_{non}$  は通常大きいことから、 $Q_{non}$  により事後確率は大きく変化する。3 種の医薬品で、第 2 節、第 2 項③式で求めた値と発疹を多く見積もった値の変化が小さかったことは、非特異的副作用発現率の妥当性を示唆するものである。

この 3 種の医薬品ではそれぞれの変化率がフェノフィブラート以外の医薬品では事後確率および尤度比が減少した。フェノフィブラートでは、副作用発現症例率が低いため、 $P_{other}$  が小さな値となり、事後確率および尤度比が上昇した。ロキソプロフェンナトリウムは、事後確率が 0.001731 から 0.00052 と最も大き

く変化した。副作用発現症例率が高く、かつ発疹の発現件数が多いため、 $Q_{other}$  および  $P_{other}$  が大きくなり、事後確率および尤度比が小さな値となった。チクロピジン塩酸塩も同様の理由により、0.004472 から 0.00223 へと事後確率が減少した。最も小さな事後確率 (0.00052) となったロキソプロフェンナトリウムは、発疹を 10000 人が呈してもその中の約 5 人だけが肝障害を発現すると予想され、また、尤度比も 24.2 から 7.0 へと減少し、先述の計算結果と比較して、より一層情報提供価値が低下した。

本章において、初期症状の情報提供の有用性を評価する理論を示し、例示することができた。しかし、臨床試験の成績である副作用一覧に、患者に生じた症状が全てカウントされているかについての疑問が生じた。非特異的初期症状発現率で最も低い値を示した「熱感」の 0.000047 は、日常的に、感冒等により熱のある状態の人が 10 万人に約 5 人しかいないことを意味し、一般的な感覚から乖離している。そのため、原疾患と区別が付きにくい症状等では、臨床試験のモニターに限界のあることが示唆される。仮に、これらの有症状率  $Q_{non}$  が上昇すると、初期症状の情報提供価値は低下する。今後、大きな母集団を対象とした有症状率の調査により、より正確な評価が期待される。

## 第6節 小括

事後確率（的中率）および非特異的初期症状発現率は、初期症状提供の有用性を定量的に評価するために有用であることを示した。

また、的中率を算出するのが困難な初期症状でも、非特異的初期症状発現率により初期症状提供の有用性の価値を判断することが可能となった。

事後確率および非特異的初期症状発現率を用いて情報を評価することで、薬剤師の情報リテラシーの向上が期待され、その結果、薬剤師は、情報を取捨選択して患者に提供することにより、患者にとって副作用検出のために有用な情報のみを提供することができる。



## 第2章 オセルタミビル服用後の異常行動の発現予測

### 第1節 目的

薬歴は適正使用の重要なツールであり、個々の患者のモニター記録に基づいた経時的情報評価に利用されるだけでなく、多数の患者情報を集積して解析するための情報源としての利用も期待されている。すなわち、薬歴は、医薬品の副作用発現率や安全性評価のソースとして薬剤師が活用し、得られた情報を社会にフィードバックするための元情報である。

緒言に記したとおり、OP服用後の異常行動が問題視されたときに、薬剤師から副作用を回避するための情報が発信されなかった。薬剤師の情報リテラシーが高く、患者がOPを服用した時の患者状態および服用後の経過をモニターして薬歴に記録していれば、薬歴を解析することにより、OP服用と異常行動発現に何らかの関連性を見いだすことができ、異常行動の発現を減少させるための情報を発出していたと思われる。それができなかったことは、情報リテラシーの問題として議論されるべきと思われた。

OPと異常行動の関連の研究において、OPおよびその代謝物OCによって海馬での神経興奮が生じることが示された<sup>10,11)</sup>。また、ラットへのOP経口投与後の脳内濃度は、脳の部位間で差があり、海馬で高いことが示されており<sup>12)</sup>、これらの報告から、OPおよびOCの脳内濃度の上昇が異常行動の発現に関与することが推察され、著者は、「炎症によりBBBの機能が低下して、OPおよびOCの脳内濃度上昇をきたしやすい小児に、異常行動が発症しやすい」と仮説を立てた。この仮説によれば、動物実験により、インフルエンザ等の炎症状態時に、OPやOCの脳内移行性の上昇が確認されれば、他の医薬品を炎症時に使用

したときに中枢性の反応が強く表れた患児は、**OP** を服用したときに異常行動を起こす可能性が高いといえる。すなわち、患者が過去に服用した医薬品の中枢性の反応から、**OP** 服用後の異常行動をおこすハイリスク患者を予測することが可能になり、薬歴の解析は薬剤師の情報リテラシーを示すものとして評価されるはずである。そこで、薬歴研究のサポートとなる基礎的研究を行なった。

まず、インフルエンザ罹患時のモデルマウスを作製し、**OP** 経口投与後の **OP** および **OC** の脳内移行性を調べた。さらに、小児科でよく処方される **AP** についても脳移行性を調べ、**OP** と異常行動との関連性および **AP** を用いた異常行動の発現予測の可能性について検討した。

## 第2節 方法

### 第1項 BBB機能破綻の生じた炎症モデルの作成評価

最初に、インフルエンザ罹患時のモデルとして、BBBの機能破綻を生じた炎症マウスを作成した。本研究では、炎症性のBBB機能破綻惹起物質である lipopolysaccharide (LPS) に着目した。LPSを利用したBBB機能破綻モデルとしては、大腸菌由来LPSやサルモネラ由来LPSなど、種類の異なるLPSが利用されている<sup>20-23)</sup>。本研究では、薬理効果に影響を与えず、かつ、顕著にBBB機能破綻をおこすLPSの種類および投与条件について検討する必要がある。文献によると、大腸菌由来のLPSを直接脳内に投与したモデルおよびサルモネラ由来のLPSを腹腔内に3回投与したモデルでは有意にBBB透過性が増大した<sup>20)</sup>。しかし、大腸菌由来のLPSを静脈内および腹腔内に投与した実験ではBBB機能に大きな変化は認められなかった。そのため、サルモネラ由来のLPSを用いた腹腔内投与モデルを参考に、本研究に適したモデルの作成を試みた。また、本研究では一般にBBB機能マーカーとして用いられている Evans Blue (EB) によってBBB機能を評価した。さらに、LPS投与による生体への影響について体温および観察者による主観的なマウスの体調変化を指標として評価した。

#### 1. 実験動物

8 ± 1週齢の雄性C57BL/6マウスはSLC, Inc. (Shizuoka, Japan) より購入した。全ての動物実験は、「城西大学 動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」に従い、城西大学動物実験管理委員会の承認を得て行った。

#### 2. 試薬、器具および装置

EB、LPS from *Salmonella enterica* serotype typhimurium および Heparin sodium salt は Sigma-Aldrich, Inc. (St. Louis, MO, USA) より購入した。100w/v% Trichloroacetic acid solution (TCA) は、Wako Chemical Industries, Ltd (Osaka, Japan) より購入した。Otsuka Normal Saline は、Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc. (Tokushima, Japan) より購入した。ネンブタール・注射液は Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd. (Osaka, Japan) より購入した。テルモシリンジ注射針付 26G×1/2 1 ml ツベルクリン用、テルモ注射針 22 G×1、テルモシリンジ 50 ml およびサフィード・延長チューブは Terumo Co. (Tokyo, Japan) より購入した。ハサミ、ピンセット、クレンメ、鉗子は Natsume seikakusho Co., Ltd. (Tokyo, Japan) から購入した。紫外可視分光光度計 (UV-VIS-NIR) は Shimadzu Co. (Kyoto, Japan) のものを使用した。

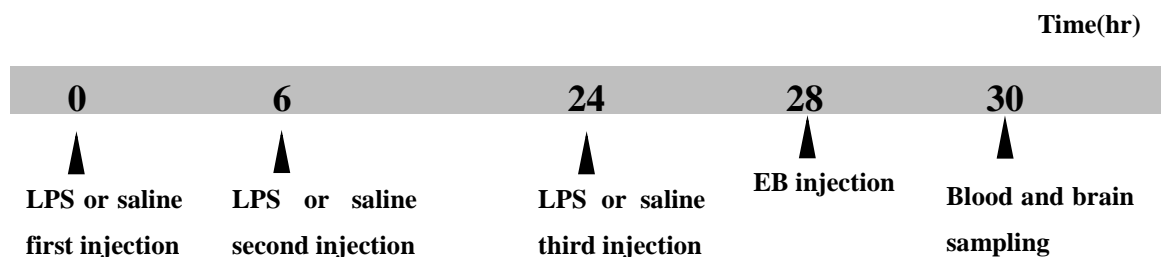
### 3. 試薬の調製

血液灌流用のヘパリン／生理食塩液の調製

180 U/mg の heparin を約 3 mg はかり、生理食塩液を加えて 10 mg/ml にした後、そこから 278  $\mu$ l とり、生理食塩液を加えて 100 ml (5 U/ml) にした。

### 4. LPS 投与液の調製と投与

LPS を約 1 mg はかり、生理食塩液で溶解し、1 mg/ml の溶液にした。LPS 投与量が 0.03、0.3 または 3 mg/kg となるように生理食塩液で希釈した。これら投与液もしくは、コントロールとして生理食塩液をシリンジ (26 G×1/2) でマウスの腹腔内に 0.2 ml 投与した。さらに、その 6 および 24 時間後に再度投与した。LPS および薬物の投与スケジュールを Fig. 2 に示すとおりである。



**Fig. 2** Time schedule of LPS and EB injection.

### 5. EB 投与液の調製と投与

EB を約 20 mg はかり、生理食塩液を加えて 40 mg/ml にした。この溶液 400  $\mu$ l を生理食塩液に加えて 640  $\mu$ l (25 mg/ml) の 2% EB 溶液を調製した。

まず、生理食塩液で 8 倍に希釈したネンブタール®注射液 (ペントバルビタールナトリウム 2.5 g/50 ml 含有) を調製し、16 ml/kg をシリンジ (26 G $\times$ 1/2) により腹腔内に投与して麻酔した。麻酔は実験開始からおよそ 28 時間後に行い、左右鎖骨部をハサミで切開し、ピンセットを使い鎖骨下静脈を露出させ、右側の鎖骨下静脈に 2% EB を 4 ml/kg 投与した。露出した鎖骨部が乾燥しないように生理食塩液で湿らせたキムワイプをのせておき、白熱球のライトの下で 2 時間放置した。

### 6. EB の定量

露出した左鎖骨下静脈からヘパリン化したシリンジ (26 G $\times$ 1/2) を用いて約 0.1 ml 採血し、遠心分離まで水中で保存した。採血後、直ちにハサミで開腹し、肋骨と横隔膜を切断して心臓を露出させた。左心室に延長チューブでシリンジ (50 ml) とつないだ注射針 (22 G $\times$ 1) を刺し、クレンメで注射針と穿刺部を固定して 5 U/ml ヘパリン/生理食塩液を流した。右心耳にハサミで切れ目をい

れてそこから脱血させ、流出する血液が透明になるまで灌流した。その後、ハサミで断頭し、ピンセットで頭蓋骨を剥ぎ取って脳を摘出した。脳は生理食塩液でよく洗い、水気をキムワイプでふき取り重量を測定した。3.5 ml/g brain となるように 50% TCA を加えてホモジナイズし、4 °C、1000 g で 20 分間遠心分離した。この上清を分光光度計で測定し、EB を定量した (波長 610 nm)。また、血液は、4°C、2,000 g で 15 分間遠心分離し、その上清 40 µl と同量の 100% TCA を加え攪拌後、氷中で 10 分間放置した。20°C、12,000 g で 5 分間遠心分離した後、その上清を 50% TCA で 50 倍に希釈し、上清を同様に測定した。

## 第 2 項 オセルタミビル、オセルタミビルカルボキシレートおよびアセトアミノフェンの脳内移行性

0.3 mg/kg の LPS 投与量がモデルとして有用であると考えられたことから、LPS 0.3 mg/kg を投与して炎症を惹起させた。LPS またはコントロールとして生理食塩液を 3 回腹腔内投与し、最後の投与から 4 時間後にゾンデを用いて薬物/生理食塩液をそれぞれ投与量が OP 300 mg/kg、AP 200 mg/kg となるように、0.2 ml 経口投与した。OP では投与から 2 および 4 時間後に、AP では投与から 1 時間後に前章と同様に採血、血液灌流および脳摘出を行った。採血時間はそれぞれの薬物の Tmax を参考に決定した。

### 1. 試薬、器具および装置

phosphoric acid, ≥85 wt. % solution in water, A.C.S. reagent および formic acid, 88%, A.C.S. reagent は Sigma-Aldrich, Inc. (St. Louis, MO, USA) から購入した。potassium dihydrogen phosphate cica-reagent は Kanto Chemical Co., Inc. (Tokyo, Japan) から購入した。methanol HPLC grade は Wako Chemical Industries, Ltd.

(Osaka, Japan) から購入した。oseltamivir phosphate は Sequoia Research Products, Ltd. (10 St James Close, Pangbourne, Berkshire, United Kingdom) から購入した。TAMFLU<sup>®</sup> capsule 75 は Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Tokyo, Japan) から購入した。PBS TABLETS は MP Biomedicals, LLC. (CA, USA) から購入した。Oasis<sup>®</sup> MCX 1cc (30mg) extraction cartridges および Oasis<sup>®</sup> HLB 1cc (30mg) extraction cartridges は Waters Co. (St Maple, Milford, Massachusetts, USA) から購入した。SCANET MV-20plus は有限会社メルクエスト (Toyama, Japan) から借りた。体温測定に用いた ThermoScan Pro 4000 Thermometer は、Welch Allyn Braun より購入した。oseltamivir carboxylate は porcine liver esterase (Sigma Chemical Co) を用いて Morimoto らの方法<sup>24)</sup>に従って調製した。Pierce<sup>®</sup> BCA protein assay kit は、Pierce Biotechnology Inc. (Rockford, IL, USA) から購入した。

HPLC 装置は DGU-20A<sub>3</sub> DGASSER、LC-20AD LIQUID CHROMATOGRAPH、SIL-20A AUTO SAMPLER、SPD-10A UV-VIS DETECTOR Shimadzu Co. (Kyoto, Japan) を使用した。固定相には、Agilent technologies (Santa Clara, California, USA) の ZORBAX SB-CN column (2.5 cm x 4.6 mm I.D., 5 μm) を使用した。

## 2. BBB 機能破綻の生じた炎症モデルへの薬物の投与

前節において 0.3 mg/kg の LPS 投与量がモデルとして有用であると考えられたことから、LPS 0.3 mg/kg を投与して炎症を惹起させた。前節と同様に、LPS またはコントロールとして生理食塩液を 3 回腹腔内投与し、最後の投与から 4 時間後にゾンデを用いて薬物/生理食塩液をそれぞれ投与量が OP 300 mg/kg、AP 200 mg/kg となるように、0.2 ml 経口投与した。OP では投与から 2 および 4 時間後に、AP では投与から 1 時間後に前節と同様に採血、血液灌流および脳摘出を行った。採血時間はそれぞれの薬物の T<sub>max</sub> を参考に決定した。

### 3. OP の定量

脳においては、脳 1g に対して 3.5 ml の PBS (3.5 ml/g brain) を加えてホモジナイズし、4°C、12,000 g で 10 分間遠心分離後の上清を使用した。また血液では、4°C、12,000 g で 10 分間遠心分離して得られた血漿 70 µl に PBS 980 µl を加えた希釈液を用いた。それぞれ 1 ml を Oasis<sup>®</sup> MCX で固相抽出した。固相抽出の条件は Table 5 に示した。溶離したサンプルを遠心エバポレータで乾燥固化させた後、PBS 300 µl で再懸濁した。4°C、12,000 g で 5 分間遠心分離後、上清を HPLC で測定した。HPLC の条件は Table 6 に示す。

**Table 5 Solid phase extraction conditions for OP**

---

<b>Conditioning: methanol</b>
<b>water</b>
<b>Load: sample</b>
<b>Wash: 2% formic acid/water</b>
<b>methanol</b>
<b>0.0005% ammonium hydroxide/methanol</b>
<b>Elute: 5% ammonium hydroxide/methanol</b>

---

**Table 6 HPLC conditions for OP**

---

<b>Mobile phase A: acetonitrile</b>
<b>Mobile phase B: 10 mmol/l phosphate buffer (pH 3.0)</b>
<b>Elution condition: isocratic (A: B = 7: 93)</b>
<b>Column: ZORBAX SB-CN</b>
<b>Column temperature: 50°C</b>
<b>Flow rate: 1.5ml/min</b>
<b>Wavelength: 215 nm</b>
<b>Injection volume: 40 µl</b>

---

### 4. カルボキシエステラーゼ活性の測定

カルボキシエステラーゼの酵素源として、0.3mg/kg LPS あるいは生理食塩液



を腹腔内に 3 回投与(0,6,24h)したマウスから調製した肝ミクロソーム分画を用いた。ミクロソーム分画は Lake の報告<sup>25)</sup>に従って調製した。ミクロソームのタンパク量は BCA protein assay kit を用いて測定した。タンパク質量を 1mg/ml に調製したミクロソーム分画と OP を 100  $\mu$  mol/l に調製した液を、37°C で 60 分インキュベートしたのち OC を測定し、OP から OC への変化を測定した。

#### 5. アセトアミノフェンの脳内移行性

脳中濃度測定においては、3.5 ml/g brain の 5% メタノールを加えホモジナイズし、4°C、12,000 g で 10 分間遠心分離後の上清を用いた。血液では、4°C、12,000 g で 10 分間遠心分離して得られた血漿 70  $\mu$ l に 5% メタノール 980  $\mu$ l を加えた希釈液を用いた。それぞれ 1 ml を Oasis<sup>®</sup> HLB で固相抽出した。固相抽出の条件は Table 7 に示す通りである。固相抽出により得られた溶離液を HPLC で測定した。HPLC の条件は Table 8 に示す。

**Table 7 Solid phase extraction conditions for AP**

---

**Conditioning: methanol**  
**water**

**Load: sample**

**Wash: 5% methanol**  
**10% methanol**

**Elute: 40% methanol**

---

**Table 8 HPLC conditions for AP**

---

**Mobile phase A: acetonitrile**

**Mobile phase B: 10 mmol/l phosphate buffer (pH 3.0)**

**Elution condition: isocratic (A: B = 7: 93)**

**Column: ZORBAX SB-CN**

**Column temperature: 50°C**

**Flow rate: 1.5ml/min**

**Wavelength: 215 nm**

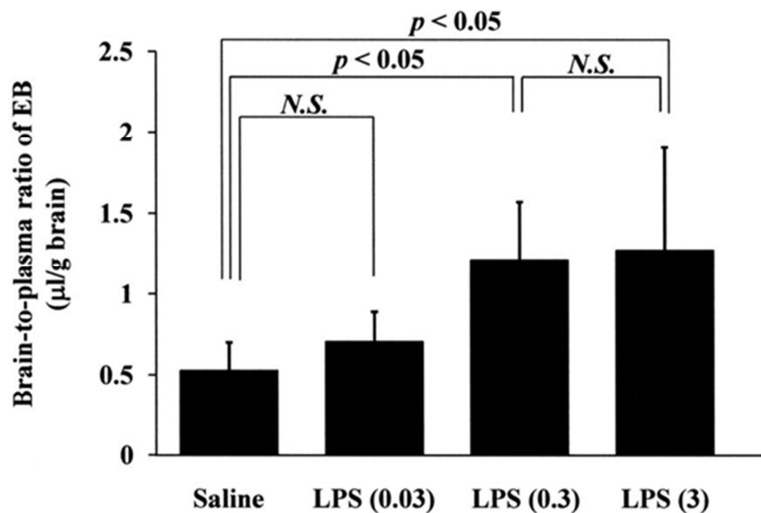
**Injection volume: 40  $\mu$ l**

---

### 第3節 結果

#### 第1項 Lipopolysaccharides 誘発炎症モデルにおける EB の BBB 透過性の評価

種々投与量の LPS (0.03,0.3,3mg/kg) およびコントロールとして生理食塩液を腹腔内に投与した後に、EBを静脈内投与した2時間後の脳/血漿濃度比 (BPR) を Fig. 3 に示す。LPS0.03mg/kg を投与した群 (LPS(0.03)) の BPR は、コントロールと比較して有意な差はみられなかった。一方、0.3 および 3mg/kg 投与群 (LPS(0.3),LPS(3)) は、コントロールよりも有意に増大し、それぞれ 2.3、2.4 倍まで増大した。しかし、LPS (0.3) と LPS (3) の BPR には有意差は認められず、このことから、0.3mg/kg の LPS により BBB の機能破綻を生じることが明らかになった。(P<0.05, ANOVA followed by the Tukey-Kramer post-hoc test).



**Fig. 3** Effect of lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation on blood–brain barrier permeability of Evans blue (EB) dye. Mice were given three intraperitoneal injections of LPS (0.03, 0.3 or 3 mg/kg) and the brain and plasma concentrations of EB were determined 120 min after an intravenous injection of EB. Data points represent means  $\pm$  SD (n = 5).

## 第 2 項 炎症 LPS 誘発モデルにおける体温および体調変化

LPS を腹腔内に 3 回投与時 (0,6,24hr) の体温と体調の経時変化を Fig. 4 に示す。LPS (0.03) および LPS (0.3) ではコントロールの生理食塩液と比べて体温に差はなかったが、LPS (3) では、3 回目投与時に著しい体温低下が認められた (Fig. 4(a))。これは、高用量の LPS を腹腔内に投与すると低体温を引き起こす報告<sup>26)</sup>と一致するものであった。

一方、3 回投与後に体調を主観的な 3 段階のカテゴリーに分け、体調変化を評価したところ、体調変化についても体温変化と同様の結果であり、LPS (3) の 2 回目および 3 回目投与時にはマウスの体調は明らかに悪く、3 回目の投与時にはマウスを保定するとき、ほとんど抵抗することはなかった (Fig. 4(b))。LPS (0.03) および LPS (0.3) では体調悪化は認められなかった。

以降の実験では、LPS の投与量を全て 0.3mg/kg に設定した。

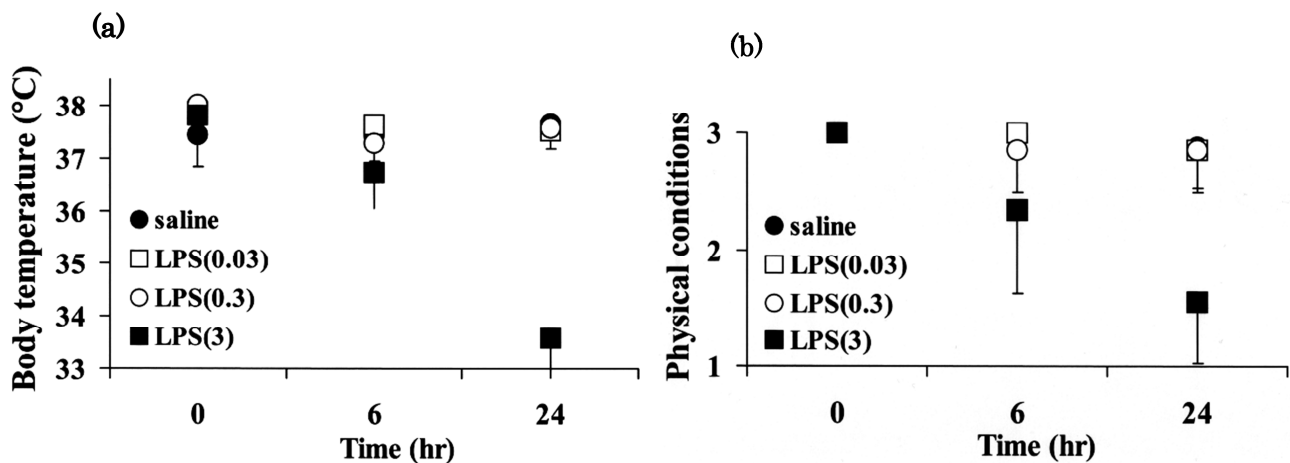
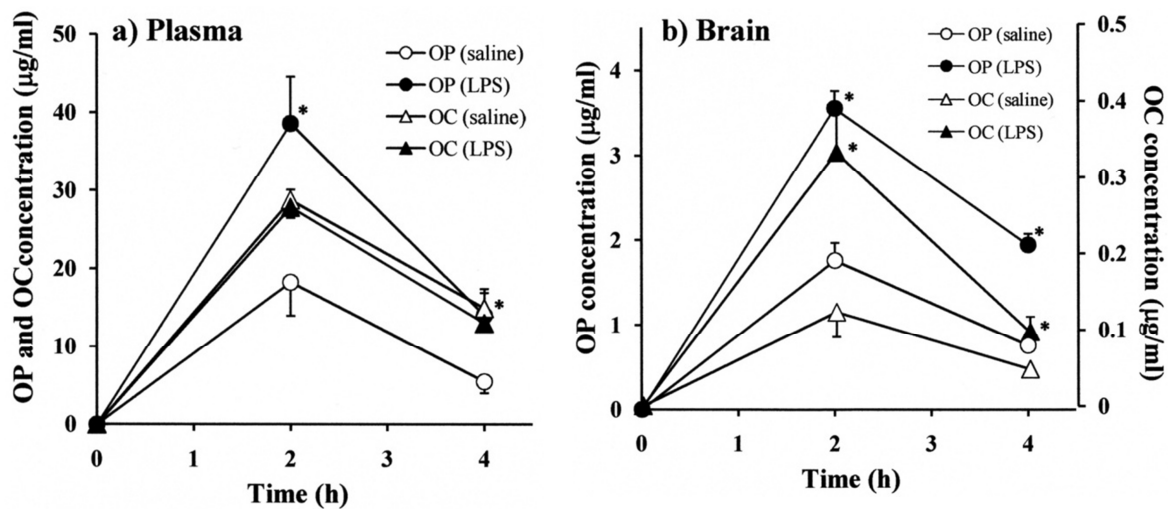


Fig. 4 Body temperature (a) and physical conditions (b) at 0,6,24, hour in LPS-treated mice.

### 第3項 オセルタミビルおよびオセルタミビルカルボキシレートの脳内移行性

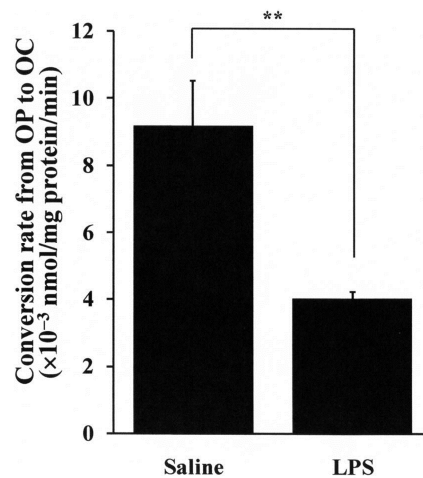
Figure 5 に、LPS 0.3mg/kg で前処理したマウスに 300mg/kg の OP を投与した後の血漿と脳の OP と OC の濃度を示す。2 時間後の血漿と脳の OP 濃度は、生食投与マウスに比べ LPS 処理マウスでは、それぞれ、2.12 と 2.02 倍高い値を示した。血漿 OC 濃度は LPS 処置群と生食投与群では変化がなかった。一方、OC の脳内濃度は生食投与群と比較して、LPS 処置群では 2.69 倍増加した。LPS による炎症は脳内 4 時間までの血漿濃度曲線下面積を OP で 2.12 倍、OC で 2.58 倍に増加した。OP と OC の AUC<sub>0-4</sub> の BPR はコントロールと比較して、それぞれ、0.97 倍と 2.73 倍増加した。



**Fig. 5** Concentration–time profiles of oseltamivir phosphate (OP) and carboxylate (OC) in (a) brain and (b) plasma after the administration of 300 mg/kg OP to mice pretreated with 0.3 mg/kg lipopolysaccharide or saline. Data points represent means  $\pm$  SD (n = 5–7). \*P < 0.05 vs control (saline).

LPS 処置群のマウスでは OP の血漿中と脳内濃度が上昇したが、OC の血漿中濃度は変わらなかった。OP の血漿中濃度が増加したにもかかわらず、代謝物 OC の血漿中濃度が変化しなかったこと、また、ヒトの血漿ではカルボキシレー

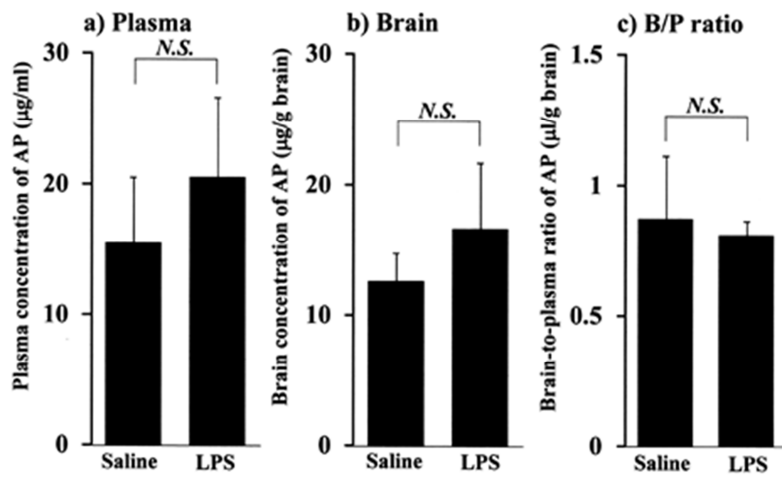
トへの変換はほとんど認められないこと<sup>27)</sup>から、炎症群では OP の吸収増大と同時に肝臓におけるエステラーゼによる OP から OC への代謝の低下が示唆された。そこで、LPS 処置群マウスにおける OP から OC の代謝を調べた結果、OP から OC への変換はコントロールマウスと比較して LPS 処理群の肝ミクロソーム分画で有意に低かった (Fig. 6)。



**Fig. 6** Conversion rate of oseltamivir phosphate (OP) to the active carboxylate (OC) in mice with lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation. Liver microsomal fractions prepared from mice given three intraperitoneal injections of 0.3 mg/kg LPS or saline were used as an enzyme source of carboxyesterase. Bars show means  $\pm$  SD (n = 4 or 5). \*\*P < 0.01 vs control (saline).

#### 第4項 アセトアミノフェンの脳内移行性

AP の経口投与の T<sub>max</sub> である投与後 1 時間における血漿および脳内濃度と BPR を Fig. 7 に示す。血漿および脳内ともコントロール群と LPS 投与群で有意な差はみられなかった。脳中濃度対血漿中濃度比は 1 に近く、また、BBB 機能が低下しなくても、AP は高い脳移行性を示した。



**Fig. 7** AP concentrations in plasma (a) and brain (b) and brain-to-plasma ratio (c) obtained at 60 min after AP administration.

#### 第4節 考察

炎症による血漿中 OP 濃度の増加と脳内 OP 濃度の増加程度は同じであった。本モデルでは BBB 機能が低下していることから、脳中濃度の増加率は血漿中の増加率よりも高くなるはずである。しかし、結果は平行な上昇であることから、OP が P-gp の基質であることを考えると<sup>24,28)</sup>、本研究の条件による BBB 機能低下では P-gp の機能は失われておらず、OP の脳移行は P-gp により制限されたものと推察される。

一方、脳中にほとんど移行しないと報告<sup>24,28)</sup>されている OC の脳内濃度は顕著に増大した。OC は P-gp の基質とはならないことが報告されていることから<sup>24,28)</sup>、LPS による炎症で単純拡散による BBB 透過性が増大したために、OC の受動的な脳内への透過が増大したものと考えられる。

AP は投与直後に脳脊髄液中へ移行することが報告されており<sup>29)</sup>、本研究結果からも AP の脳内濃度は炎症の影響を受けず、異常行動の予測には適さないと考えられた。

本研究により、BBB 機能の低下した炎症時では、OP および OC の脳内濃度が増大することが明らかになった。近年、海馬神経を興奮させる作用は、OC が OP に比べ 10~30 倍強いことが報告されている<sup>10,11)</sup>。したがって、炎症により BBB の破綻を起こしやすい小児は、OP 服用後の異常行動を発現しやすいことが示唆される。さらに、炎症時に医薬品を使用した時に、中枢性の反応の強く出る小児は、OP 服用時の異常行動発現の可能性も高いと考えられる。

## 第 5 節 小括

本研究の結果から、今後、薬剤師が情報リテラシーを向上し、薬歴を活用した臨床研究を実施することにより、OP の異常行動の予測・回避のための情報を構築することが可能になると考えられた。



### 第3章 薬局問診票と副作用文献における体質に関する記載の現状

#### 第1節 目的

前章では、OPによる異常行動の予測に繋がる基礎的研究を行った。著者はOPの異常行動に限らず、他の医薬品の副作用を予測するためには、副作用と関連する新しい情報が必要であると考えた。

近年、副作用と遺伝子多型、また、体質と遺伝子情報との科学的な関係が明らかになりつつある。Chungらは、台湾の漢民族においてカルバマゼピンによって誘発されるTENやSJSの発症が、HLA B\*1502の遺伝子型を有する患者に高頻度で発症することを明らかにしている<sup>13)</sup>。この報告を基に、Food and Drug Administration (FDA)は、2007年12月、カルバマゼピンを成分とする医薬品添付文書に、アジア人を祖先に持つ人はカルバマゼピン含有の薬剤を使用する前に、Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)やStevens-Johnson Syndrome (SJS)を含む重篤な皮膚疾患の有意なリスク上昇を同定しうる遺伝子検査の実施を記載するよう勧告している<sup>30)</sup>。

一方、HLAの遺伝子型と東洋医学的視点による体質分類に相関性のあることを示す報告がある。Chenらは、HLA Class II多型と、漢方の体質分類の決定因子である“気・血・痰”による分類との関連性について検討し、陰虚証とDQB1\*03032、瘀血とDRB1\*1405などが強く相関していることを報告した<sup>14)</sup>。

これらの報告から、副作用情報と体質情報とを結びつけて整理することで、副作用の予測につながることを考えられる。患者の体質から副作用の起こりやすさを予測することができれば、高度な情報リテラシーとして評価される。

そこで、患者の体質に基づく情報提供の個別化を最終目標として、まず、患

者の体質情報の収集・利用における現状を調査した。調査した資料は、薬局において患者の情報を入手するために用いている質問票(以下、「問診票」とする)、副作用症例報告および副作用に関する代表的な服薬指導書籍 2 編とした。

## 第 2 節 方法

### 第 1 項 問診項目の現状調査

薬局で使用されている問診票の記載項目に体質についてどのように盛り込まれているかを調べるために、社団法人埼玉県薬剤師会を通じて会員薬局で使用している問診票の提供を依頼し、収集・解析した。

### 第 2 項 副作用と関連する患者体質に関する記載の調査

#### (1) 副作用症例報告における体質記載の調査

副作用発現時に体質がどのように関係しているかを調べるために、代表的副作用 5 種<sup>31)</sup>「間質性肺炎」、「ショック」、「SJS」、「急性腎不全」、「肝障害」について各 30 文献、合計 150 文献の症例報告を集め、①発症前後の体質に関する記載、および、②被疑薬以外の要因について考察している記載内容を抽出した。

論文データベースは「医学中央雑誌 Web Ver.4」とし、論文の検索条件を以下のようにした。

「各副作用名/TI」 and 「副作用/AL」 and (PT=会議録除く、症例報告)

これによりヒットした文献から副作用に関して論じられている文献のうち掲載時期の新しいものから順に 30 文献を調査対象とした。検索は 2008 年 9 月 10 日に実施した。

#### (2) 副作用に関する代表的な服薬指導関連書籍における記載項目の調査

「重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1～4」<sup>32)</sup> (以下、服薬指導情報集と略す) および「重篤副作用疾患別対応マニュアル 第 1 集」<sup>32)</sup> (以下、対応マニュアルと略す) の各項目のリスク因子の欄における体質に関する記載

内容を調査した。

### 第3節 結果

#### 第1項 問診項目の現状調査

埼玉県薬剤師会を通じて、43 薬局から 52 種類の間診票が集まった。

問診項目として記載頻度の高い順に Table 9 に示す。なお、男性用、女性用および小児用の問診票がそれぞれ 1 票ずつあったが、それらは区別せずに集計した。

Table 9 に示すとおり、問診票の中で最も収載件数の多い項目は、「他の服用薬の有無」、ついで、「アレルギーの有無」、「市販薬の服用の有無」の順であった。副作用歴や重複投与防止に関する質問はほとんどの薬局の間診票に記載されていたが、嗜好に関する質問や疾患の有無などの項目は少数の薬局の間診票に記載されていた。

全 84 項目中、体質と思われる記載は 14 項目であった。体質と見なされる項目として、「アレルギーの有無」、「便秘しやすい」、「下痢しやすい」、「かぶれやすい」、「アトピーの有無」、「冷え性である」、「疲れやすい」、「風邪をひきやすい」、「鼻炎または結膜炎になりやすい」、「化膿しやすい」、「蕁麻疹をおこしやすいか」、「嗜好品の甘いもの」、「ハウスダストにアレルギーがあるか」および「日光アレルギーをおこすか」があった。

**Table 9** The questionnaire items which were indicated to 52 kinds of interview sheets , and number of items

項目	件数	項目	件数
他の服用薬の有無	51	納豆をよく食べるか	3
アレルギーの有無	50	牛乳をよく飲むか	3
市販薬の服用の有無	49	疾患（高血圧）の有無	3
副作用歴	48	蕁麻疹をおこしやすいか	3
生年月日（歳）	44	疾患（糖尿病）の有無	3
性別	41	疾患（緑内障）の有無	3
妊娠（の可能性）しているか	39	指示どおり薬をのんでいるか	2
授乳中であるか	39	職業（学生）の確認	2
喫煙歴	36	職業（無職）の確認	2
飲酒歴	36	職業（主婦）の確認	2
便秘しやすい	35	職業（会社員）の確認	2
下痢しやすい	34	睡眠時間	2
車・バイクの運転をするか	33	嗜好品（ブリ・マグロ・ハマチ）	2
胃が弱い	32	嗜好品（チーズ）	2
危険な仕事（機械の使用、高所での作業）に従事しているか	28	嗜好品（塩からいもの）	2
他院にかかっているか	26	嗜好品（甘いもの）	2
既往歴	26	好きなものはなにか	2
体重	24	身長	2
お薬手帳の有無	23	疾患（消化器疾患）の有無	2
かぶれやすいか（皮膚が）	22	疾患（心臓疾患）の有無	2
サプリメントを服用しているか	19	疾患（前立腺肥大）の有無	2
現在の病気と種類	18	薬や健康に対する便りの発送を希望するか	2
ねむれないか	16	生まれてはじめての薬か	1
花粉症の有無	14	薬について何か聞きたいことはあるか	1
喘息の有無	12	薬について医師から説明あったか	1
アトピーの有無	12	職業（事務）	1
薬局で配慮して欲しいことは何か	12	職業（サービス業）	1
仕事内容（時間が不規則）	10	嗜好品（脂っこいもの）	1
仕事内容（視力を使う仕事）	10	嗜好品（ジュース）	1
冷え性であるか	10	嗜好品（お菓子）	1
野外でよく仕事をするか	9	嗜好品（辛いもの）	1
生活のリズムが規則的か	9	食事は美味しく食べられているか	1
食事の回数	9	熱性けいれんをおこした事があるか	1
疲れやすいか	9	疾患（低血圧）の有無	1
風邪をひきやすいか	9	ハウスダストにアレルギーがあるか	1
飲めない剤形があるか	8	日光アレルギーをおこすか	1
乳製品が好きか	5	疾患（腰痛肩こり）の有無	1
グレープフルーツが好きか	5	疾患（高脂血症）の有無	1
コーヒー、紅茶等をよく飲むか	5	疾患（肝疾患）の有無	1
コンタクトレンズを使用しているか	5	疾患（腎疾患）の有無	1
鼻炎または結膜炎になりやすい	5	疾患（甲状腺機能亢進症）の有無	1
化膿しやすいか	4	くすりの説明書は必要か	1

## 第2項 副作用と関連する患者体質に関する記載の調査

### (1) 副作用症例報告における体質記載の調査

5種の副作用に関して各30文献における症例報告を調査した。

年齢、性別、基礎疾患、原因薬物、薬物服用から副作用発現までの期間、薬物以外で考察された項目、体質の記載および医中誌IDを抽出した(Table 10)。収集した150文献には全174症例が収載されており、これらには現病歴、既往歴、検査値、推測された被疑薬、リスク因子等が記載されていたが、発症前、発症後のいずれの時期にも体質と副作用とを関連づけると考えられる記載はなかった。また、症例に対する考察にも体質に関する記載は見あたらなかった。

### (2) 副作用に関する代表的な服薬指導関連書籍における記載項目の調査

副作用に関する代表的な服薬指導関連書籍である「服薬指導情報集」と「対応マニュアル」からの副作用のリスクファクターの抽出をおこなった。

「服薬指導情報集」に副作用の要因として示されている全項目を抽出し、Table 11に記載した。副作用発現に体質の関与を示唆するものは副作用名「ショック」の項に記載されていたアレルギー体質のみであった。

「対応マニュアル」では、それぞれの副作用に「患者側のリスク因子」が記載されていたため、この中から体質に関する情報の有無を調査した。患者側のリスク因子として記載されていたもの全てをTable 12に示した。体質に関する記載はなかった。

**Table 10** The summary of 150 literatures (174 case reports), and descriptions of body constitution

N o.	医中誌 ID	年齢性別	基礎疾患	原因薬物	薬物服用から副作用発現までの期間	薬物以外で考察された項目	体質の記載
<b>肝障害</b>							
1	2008199437	55 F	更年期障害	女神散、サフランK	83日		なし
2	2008168917	69 F	てんかん、高血圧症	バルプロ酸	55日		なし
3	2008165542	63 M	糖尿病性神経障害	エバレルスタット	49日		なし
4	2008145465	79 M	二型糖尿病 (18年間)、C型慢性肝炎 (14年間)	ゲムシタピン	139日		なし
5	2008136569	73 F	S状結腸の腫瘍、閉塞性イレウス	フルオロウラシル、シスプラチン	12日(フルオロウラシル)、7日(シスプラチン)		なし
6	2008122831	(1)71 F (2)87 F	(1)肝硬変(C型)、肝性脳症、角化型疥癬 (2)認知症、高血圧、疥癬	(1)イベルメクチン (2)イベルメクチン	(1)6日 (2)5~7日		(1)なし (2)なし
7	2008118953	39 F	パセドウ病	プロピルチオウラシル	25日		なし
8	2008107722	81 M	感冒、高脂血症、高尿酸血症	アセトアミノフェン	4日	飲酒	なし
9	2008091843	70 M	前立腺癌	クロルマジノン	36日		なし
10	2008073715	72 F	慢性骨髄性白血病	イマチニブ	詳細不明		なし
11	2008034248	54 M	心窩部痛、高血圧、二型糖尿病、急性心筋梗塞	半夏瀉心湯	2日		なし
12	2008023206	66 F	肺結核、化膿性脊椎炎	ピラジナミド、イソニアジド、エタンプトール	33日	65歳以上、胃切除の既往、HCV抗体陽性、低アルブミン血症	なし
13	2008002883	(1)88 F (2)61 F	(1)持続性心室頻脈、高脂血症、急性心筋梗塞、再梗塞 (2)拡張型心筋梗塞、持続性心室頻脈、橋本病、パーキンソン病	(1)アミオダロン (2)アミオダロン	(1)詳細不明 (2)詳細不明		(1)なし (2)なし
14	2007014186	27 M	頻回の高血糖・低血糖	インスリン	11日		なし
15	2007002200	51 F	慢性骨髄性白血病	イマチニブ	91日		なし
16	2006313994	43 F	S状結腸に腫瘍、S状結腸切除術施行	ウラシル・テガフル合剤	約2週間		なし
17	2006269333	64 M	急性心筋梗塞、緊急心臓カテーテル検査施行	アスピリン、チクロピジン	29日		なし
18	2006149189	41 F	なし、便秘傾向	防風通聖散	26日		なし
19	2006128936	53 F	骨粗鬆症	リセドロン酸	詳細不明		なし
20	2005257541	(1)73 M (2)52 F (3)60 F (4)72 F (5)68 M	(1)高血圧、顔面創傷、前立腺肥大 (2)熱傷、関節リウマチ (3)顔面母斑摘出後の瘻痕 (4)卵巣嚢腫摘出後の肥圧性癩癩、甲状腺機能低下症 (5)前額部癩癩	(1)トラニラスト (2)トラニラスト (3)トラニラスト (4)トラニラスト (5)トラニラスト	(1)47日 (2)34日 (3)21日 (4)31日 (5)38日		(1)なし (2)なし (3)なし (4)なし (5)なし
21	2005222152	15 F	椎間板ヘルニア、坐骨神経痛	ロキソプロフェン、クロレラ、キヤッツクロー(特定できず)	詳細不明		なし
22	2005220478	74 F	Graves病	チアマゾール	16日		なし
23	2005173537	11 M	マイコプラズマ肺炎	クラリスロマイシン	5日		なし
24	2005166678	9ヶ月 F	感冒様症状	アセトアミノフェン	17日	遺伝的多型(UGT1A1、GSTM1)	なし
25	2005129119	44 M	感冒様症状	アセトアミノフェン	2回	飲酒	なし
26	2004263251	50 M	痛風、乾癬(PUVA)	ベンズプロマロン、アプロプリノール	189日		なし

N o.	医中誌 ID	年齢性別	基礎疾患	原因薬物	薬物服用から副作用発現までの期間	薬物以外で考察された項目	体質の記載	
27	2004263250	(1)67 M (2)59 M	(1)前立腺癌(StageC) (2)前立腺癌(StageD3)	(1)フルタミド (2)フルタミド			(1)詳細不明 (2)投与前からALT上昇のため不明	(1)なし (2)なし
<b>急性腎不全</b>								
1	2008196554	56 M	糖尿病性腎症IV型、増殖性硝子体網膜症	マンニトール	2日		なし	
2	2008165407	87 F	帯状疱疹、高血圧、心筋梗塞	バラシクロビル	詳細不明		なし	
3	2008127779	79 F	進行性全身硬化症、肺浮腫、高血圧、腎障害	エナラプリル	2週間		なし	
4	2008127597	41 M	強迫性神経症	クロミプラミン	6週間		なし	
5	2007330377	60 M	脳梗塞、右片麻痺、構音障害	エダラボン	12日		なし	
6	2007289678	60 M	膣ヘルニア手術(1987年)、高血圧	オルメサルタン	85日		なし	
7	2007079055	(1)37 F (2)52 F	(1)帝王切開、大量出血、DIC (2)子宮頸癌、子宮摘出術、両側付属器切除術、骨髄内リンパ節摘出術	(1)ロキソプロフェン (2)ロキソプロフェン	(1)3時間 (2)9時間		(1)大量出血、DIC (2)高齢者、術後の尿量減少	(1)なし (2)なし
8	2007079055	75 F	糖尿病(腎症2期)、高血圧、帯状疱疹	バラシクロビル	1日		糖尿病(腎症早期)	なし
9	2006073192	86 F	高血圧(15年前から)、変形性脊椎症	ロキソプロフェン	5日		なし	
10	2004284481	58 F	肺結核(12歳)、妊娠中毒症(30歳)、出産時に輸血施行)、先天性右尿管狭窄に対する尿管成形術施行(輸血施行)	IFN-α	156日		なし	
11	2004239655	57 M	Chiari 奇形、脊髄空洞症(1989年)、頭痛、発熱	セファクロル、インドメタシン	3日		なし	
12	2004212330	25 F	腎盂腎炎、IgA腎症	リンゾプリル、ロキソニン	約10ヶ月(リンゾプリル)1日(ロキソニン)		腎盂腎炎(感染)、IgA腎症(虚血)	なし
13	2004045725	44 F	緑内障	アセタゾラミド、マンニトール	約44日(アセタゾラミド)、1日(マンニトール)		なし	
14	2003309946	73 F	子宮筋腫手術(50歳)、左乳房手術	トラスツズマブ	約3ヶ月		なし	
15	2003158125	3 F	重度精神運動発達遅延、難治性てんかん、腸回転異常、結腸拡張症、サイトメガロ肺炎後肺線維症	γグロブリン	投与直後		なし	
16	2003158033	14 F	肝機能障害(7歳～)、レイノー現象・蝶形紅斑(10歳～)、血管炎(13歳)、潰瘍周囲の蜂窩織炎(14歳)	バンコマイシン	11日		なし	
17	2003149623	(1)78 F (2)84 F	(1)膀胱炎(初診2年前)、帯状疱疹 (2)脳梗塞(右半身不全麻痺)、帯状疱疹	(1)バラシクロビル (2)バラシクロビル	(1)1日 (2)3日		(1)なし (2)なし	
18	2003110615	50 M	アレルギー性肉芽腫性血管炎	ミノリピン	1日		なし	



19	2003035985	75 M	肺結核(35歳)、閉塞性動脈硬化症(70歳)、労作狭心症(72歳)、糖尿病(63歳)	インドメタシン	不明		なし
20	2001271112	82 F	高血圧、右乳癌、肝硬変(C型)、低K血症	トリアムテレン	6ヶ月		なし
21	2001271110	56 F	脳梗塞、全身痙攣発作	カルバマゼピン	54日		なし
22	2001153947	50 F	帯状疱疹	アシクロビル	3日		なし
N o.	医中誌 ID	年齢性別	基礎疾患	原因薬物	薬物服用から副作用発現までの期間	薬物以外で考察された項目	体質の記載
23	2001013438	52 F	バセドウ病(40歳)、腰痛などをきっかけに全身性けいれん、ヒステリー性神経症、発熱	ジクロフェナク	0日		なし
24	2001005477	78 F	肺炎、高血圧、白内障、緑内障、関節リウマチ	ロキソプロフェン、D-ペニシラミン	詳細不明		なし
25	1998163660	19 M	精神分裂病	ハロペリドール	0日		なし
26	1998163655	13 M	虫垂炎(9歳)、水痘(12歳)	市販の鎮吐薬(塩酸メクリジンと臭化水素酸スコポラミンの合剤)	1日		なし
27	1997096238	11ヶ月M	大血管転位症、左心不全	エナブラプリル	詳細不明		なし
28	1997094757	(1)65 F (2)52 F (3)77 F	(1)進行性胃癌(胃全摘術施行) (2)急性腎炎(11歳)、子宮卵巣全摘術施行 (3)急性虫垂炎(46歳)、卵巣腫瘍(卵巣卵管摘出兼大網切除術施行)	(1)シスプラチン (2)シスプラチン (3)シスプラチン	(1)1日 (2)詳細不明 (3)詳細不明		(1)なし (2)なし (3)なし
29	1997032081	34 F	上部呼吸器感染	スパルフロキサシン	3日		なし
30	1995223026	19 M	ヘルペス脳症	アシクロビル	7日		なし
S J S							
1	2008258768	22 M	発熱(40℃)	サリチルアミド・アセトアミノフェン・メチレンジサリチル酸プロメタジン(PL顆粒)	2日		なし
2	2008258766	44 F	間質性肺炎、皮膚筋炎	ST合剤	23日		なし
3	2008224986	46 F	関節リウマチ	サラソスルファピリジン	16日		なし
4	2008210598	54 F	関節リウマチの疑い(のちにシェーングレン症候群、強皮症と診断)	ブシラミン	15日	シェーングレン症候群	なし
5	2008198457	17 M	鉄欠乏性貧血	クエン酸第一鉄ナトリウム	18日		なし
6	2008170905	56 F	外リンパ腫(治療中)、膠原病、アレルギー疾患の既往は無し。	ブレドニオン、メチルブレドニゾン	詳細不明		なし
7	2008071175	68 M	虫垂炎、胃体部に腫瘍、MRSA	バンコマイシン	5日		なし
8	2008057021	24 M	統合失調症	カルバマゼピン、クアゼパム	14日		なし
9	2008050498	81 M	脳梗塞、急性心筋梗塞	アスピリン・ダイアルミネート	約2ヶ月		なし
10	2007152508	(1)6 F (2)6 F (3)6 F	(1)発熱 (2)左肩麻痺 (3)肺炎(2歳)、熱性けいれん(PB内服中)、発熱、嘔吐	(1)フロモックス、パブロン、セフゾン、ムコダイン、ナウゼリン (2)不明 (3)アモキシシリン、フェノバルビタール、セファクロル	(1)詳細不明 (2)詳細不明 (3)詳細不明		(1)なし (2)なし (3)なし
11	2007146430	79 M	感冒様症状(その他記載なし)	シプロフロキサシン	10日		なし
12	2007117348	(1)7 F (2)11 M	(1)てんかん(2歳～)、マイコプラズマ肺炎 (2)脳挫傷に伴う外傷性てんかん	(1)7種服用しているが検査していない (2)カルバマゼピン	(1)マイコプラズマ肺炎の診断から17日 (2)9日	(1)マイコプラズマ感染	(1)なし (2)なし
13	2007114091	66 F	C型慢性肝炎、高血圧	Peg-TFNα2a	182日		なし
14	2007064619	62 M	左中大脳動脈狭窄で一過性虚血発作、高血圧症	アセタゾラミド	3日		なし
15	2007052057	32 F	SLE、ループス腎炎	ミソリピン	2ヶ月		なし

16	2007318208	89 F	脳血管性パーキンソンズム、認知症	フェニトイン	27日		なし
17	2006129951	48 F	肺癌(腺癌)、脳転移	フェノバルビタール	33日		なし
18	2006106636	7 F	症候性てんかん	フェノバルビタール	6日		なし
19	2006082084	40 F	SLE	ST合剤	88日		SLE、抗SS-A抗体
20	2006061263	72 M	不整脈、前立腺肥大	メキシレチン	42日		なし
21	2006061142	9 M	感冒	アセトアミノフェン	2日		なし
N o.	医中誌 ID	年齢性別	基礎疾患	原因薬物	薬物服用から副作用発現までの期間	薬物以外で考察された項目	体質の記載
22	2006061140	67 M	慢性硬膜下血腫、穿頭ドレナージ術施行	フェノバルビタール	26日		なし
23	2005261868	79 F	三叉神経痛	カルバマゼピン	詳細不明		なし
24	2005175671	69 M	下咽頭癌	イオヘキソール	4日		なし
25	2005119846	54 M	てんかん、C型肝炎(20年前より)	フェニトイン(確認試験なし)	16日		なし
26	2005119845	84 F	高尿酸血症、糖尿病、高血圧	アロプリノール	27日		なし
27	2005088082	48 M	後頭部腫瘍	ペプロマイシン	5日		なし
28	2004159559	79 F	慢性関節リウマチ(2年)、糖尿病(20年)	スリダク	19日		なし
29	2004140483	63 F	強皮症	アザチオプリン	約10日		なし
30	2004099079	66 M	不明	セフジニル	2日		なし
ショック							
1	2008239391	78 F	頻脈性心房細動、脳梗塞、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患(1998～)、うっ血性心不全	イオヘキソール	直後		なし
2	2008184374	37 F	頭痛	サブロン(桂皮)	内服直後		なし
3	2008163284	69 F	僧帽弁狭窄閉鎖不全症、尖弁閉鎖不全症、心房細動に対し、僧帽弁形成術、尖弁縫縮術、MAZE手術が施行された。	アプロチニン	投与中		なし
4	2008158509	(1)70 M (2)72 M (3)78 M	(1)慢性肺気腫 (2)S状結腸癌 (3)S状結腸癌、Hartmann手術施行	(1)ヨード造影剤 (2)ヨード造影剤 (3)ヨード造影剤	(1)直後 (2)直後 (3)直後		(1)なし (2)なし (3)なし
5	2008109448	60 F	二型糖尿病(20年～)、十二指腸潰瘍(49日)、網膜剥離(54日)、高血圧(59日)	プロタミン	投与中		なし
6	2008070607	22 M	アトピー性皮膚炎(13歳～)、寒冷荨麻疹(16歳)、下痢	マルトース	投与開始1分後		なし
7	2008052214	4 F	歯菌	リドカイン	30分後		なし
8	2008024908	60代M	癌転移、進行甲状腺乳頭癌(甲状腺全摘出8年前)	グラニセトロン	5分後		なし
9	2008006303	36 F	小児喘息(～12歳)、アレルギー性鼻炎・花粉症(24歳～)、蕁麻疹	グリチルリチン	60分後		なし
10	2007300446	22 M	アナフィラキシーショックの原因検査	セファゾリン	20分後		なし
11	2007145122	(1)84 M (2)61 F (3)69 M (4)67 M	(1)高血圧症・糖尿病、冠攣縮性狭心症 (2)高血圧・高脂血症・大動脈閉鎖不全症、冠攣縮性狭心症(56歳) (3)不明 (4)不明	(1)アセチルコリン (2)アセチルコリン (3)アセチルコリン (4)アセチルコリン	(1)直後 (2)直後 (3)詳細不明 (4)詳細不明		(1)なし (2)なし (3)なし (4)なし
12	2007130899	63 F	Bowen病 C型肝炎(53歳)、子宮体癌、子宮全摘術施行(60歳)	セフメタゾール	投与開始5分後		なし
13	2007110133	55 M	解離性大動脈瘤(人工血管置換)	アプロチニン	投与開始直後		なし
14	2007073172	39 M	非機能性副腎腫瘍(右副腎摘出)、慢性	スルタミシリン	直後		なし

			副鼻腔炎根治治療(30年)				
15	2006320589	61 M	慢性腎不全のため維持透析中、閉塞性動脈硬化症	ナファモスタット	投与中		なし
16	2006317448	(1)29 F (2)45 F	(1)喘息、腰痛 (2)子宮筋腫にて単純子宮全摘術	(1)ジクロフェナク (2)ピペラシリン	(1)約 3 時間 (2)直後		(1)なし (2)なし
17	2006288767	(1)83 M (2)79 M	(1)心筋梗塞(60歳)、大腸癌(79歳)、経尿道的切除術 (2)右腎盂腫瘍、経尿道的切除術	(1)ビラルピシン (2)ビラルピシン	(1)1分後 (2)数時間		(1)なし (2)なし
18	2006210330	80 M	糖尿病(60年～)、急性心筋梗塞(冠動脈バイパス術)	プロタミン	3分後		なし
No.	医中誌 ID	年齢性別	基礎疾患	原因薬物	薬物服用から副作用発現までの期間	薬物以外で考察された項目	体質の記載
19	2006183419	33 F	なし。妊娠(帝王切開)	オキシトシン製剤中の添加物もしくは防腐剤、メチルエルゴメトリン	5分後		なし
20	2006074814	72 M	急性胆のう炎、開腹胆のう摘出術	セフトラゾラム	投与中		なし
21	2006061267	77 M	白内障手術(1992年、1994年)、右膝関節手術(1997年)、胃癌	オムニバーク、ディプリバン、アネキサート、エデト酸ナトリウム	直後		なし
22	2006024378	67 M	緑内障(57歳)、糖尿病	インスリン	直後		なし
23	2005302829	61 M	歯科用ブリッジ除去、高血圧、直腸ポリープ、高尿酸血症、胃潰瘍	セフジニル	90分後		なし
24	2005298729	65 M	大腸内視鏡検査	ブスコパン	3分後		なし
25	2005173917	51 M	頭痛、食餌依存性サリチル酸誘発性アナフィラキシーショックの精査	バファリン	2時間後		なし
26	2005051548	25 F	アトピー、アレルギー性鼻炎(小児期より)、多発性硬化症(15歳時より)	メチルプレドニゾン	10分後		なし
27	2004247878	75 M	高血圧症(60歳～)、尿尿	ビラルピシン	直後		なし
28	2004235624	16 F	レット症候群	抱水クローラル	直後		なし
29	2004219051	68 M	糖尿病、肩関節痛	イオタラム酸メグルミン	12時間後		なし
30	2004148512	71 M	肺癌(69歳)、高血圧症(59歳)	アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン	3分後		なし
間質性肺炎							
1	2008240567	67 M	虫垂炎、高血圧症。肺炎疾患の既往および放射線治療法はなし。結腸癌、S状結腸切除術施行。	イリノテカン	39日		なし
2	2008208196	63 M	拡張型心筋症、うつ血性心不全、心室頻脈	アミノダロン	11ヶ月		なし
3	2008208193	81 M	椎間板ヘルニア術(43歳)、前立腺肥大症(75歳)、急性心筋梗塞、経皮的冠動脈形成術、血栓溶解術(62歳)、持続性心室頻脈・植え込み型除細動器(ICD)(76歳)。	アミノダロン	詳細不明		なし
4	2008170128	50 F	関節リウマチ	ブシラミン	1ヶ月		なし
5	2008171457	64 F	関節リウマチ	ブシラミン	5ヶ月		なし
6	2008167533	75 M	盲腸癌、右半結腸切除術	TSS-1	12ヶ月		なし
7	2008145459	48 M	膵頭部癌	ゲムシタピン	約3ヶ月		なし
8	2008123062	(1)70代 F (2)70代 M	(1)扁平上皮癌 (2)扁平上皮癌	(1)ペメトレキセド (2)ペメトレキセド	(1)詳細不明 (2)詳細不明		(1)なし (2)なし
9	2008086701	52 M	肝細胞癌、B型慢性肝炎(30歳)	粉末シスプラチン	73日		なし
10	2008050686	(1)58 M (2)71 F	(1)虫垂炎(13歳)、A型肝炎(47歳)、心内膜炎(52歳)、頸結核 (2)高血圧、痛風(58歳～)、左舌癌	(1)ペプロマイシン (2)ペプロマイシン	(1)7年5ヶ月 (2)5日		(1)なし (2)なし
11	2008035883	71 M	胆嚢炎(20歳)、緑内障(70歳)、再発小細胞癌(71歳)	バクリタキセル	詳細不明		なし

12	2007325815	(1)59 F (2)74 F	(1)進行卵巣癌 (2)進行卵巣癌	(1)バクリタキセル (2)バクリタキセル	(1)約 6 ヶ月 (2)約 5 ヶ月		(1)なし (2)なし
13	2007274999	26 M	胃潰瘍(22歳)、心不全、拡張型心筋症	アミノダロン	2年半		なし
14	2007271733	66 F	うつ病(55歳)、アルツハイマー病(61歳)、乳癌	フルオロウラシル	約4ヶ月		なし
15	2007235233	64 M	直腸癌	イリノテカン	17日		なし
16	2007227562	85 F	高血圧、変形性脊椎症、悪性卵巣腫瘍	バクリタキセル	8日		なし
17	2007222700	37 F	胃癌	S-1	約6ヶ月		なし
18	2007221857	85 M	気管支炎(23歳)、腎盂腎炎(65歳)、高脂血症(73歳)、白内障(75歳)、肺扁平上皮癌	ビノレルピン	15日		なし
No.	医中誌 ID	年齢性別	基礎疾患	原因薬物	薬物服用から副作用発現までの期間	薬物以外で考察された項目	体質の記載
19	2007208878	84 M	心不全、拡張型心筋症	アミノダロン	約2ヶ月		なし
20	2007200772	71 M	肺腺癌	バクリタキセル	12日		なし
21	2007118456	6ヶ月 F	てんかん	バルプロ酸、ゾニサミド	詳細不明		なし
22	2007072137	64 F	婦人科手術施行(33歳)、慢性C型肝炎	ベグインターフェロン	約8ヶ月		なし
23	2007071034	69 F	両股関節人工骨頭置換術(1986、1993)、両側卵巣腫瘍摘出術(1993)、二型糖尿病・橋本病・高血圧症(10年前より)	メトホルミン	1ヶ月		なし
24	2007063469	87 M	拡張型心筋症胸機能不全症候群、DDDペースメーカー植え込み術(1996年～)、心不全、持続性心房細動	アミノダロン	4ヶ月		なし
25	2007056130	66 F	関節リウマチ	インフリキシマブ	37日		なし
26	2007032363	66 M	高血圧症、関節リウマチ	レフルノミド	45日		なし
27	2007029630	74 M	十二指腸潰瘍(40歳)、腸不全症候群(61歳)、ペースメーカー植え込み術(64歳)、心房細動	アミノダロン	1年		なし
28	2007022763	(1)82 F (2)54 F	(1)関節リウマチ (2)関節リウマチ	(1)メトトレキサート (2)メトトレキサート	(1)3年8ヶ月 (2)4ヶ月		(1)なし (2)なし
29	2007011341	77 M	原発性肺癌(2001年 左肺上葉切除術 扁平上皮癌、T1,N0,Stage1、化学療法は施行していない)、胃癌(1999年)胃癌腹膜播種転移(2004年)	バクリタキセル	3週間		なし
30	2006312547	82 M	慢性胃炎、GIST	イマチニブ	35日		なし

**Table 11** The adverse Drug Reactions and its causes, which were found in "jyudaia fukusayou kaihi notameno fukuyaku sidou jyouhouyu"

副作用名	副作用の要因として示されている項目
安静狭心症	高血圧、高脂血症、喫煙
意識喪失	食塩摂取制限、高齢者、糖尿病性神経症等の自律神経機能障害を合併する患者、急激な体位変換、起立
横紋筋融解症	腎障害、低カリウム血症、激しい運動、痙攣、発熱、感染症、アルコール摂取
間質性肺炎	元に肺病変がある、高齢者、放射線、酸素療法との併用
痙攣（ニューキノロン系抗菌剤、NSAIDs）	痙攣発作の既往歴、高度の脳動脈硬化患者、腎機能低下
血栓症（ダナゾール）	40歳以上、肥満、止血剤の併用、喫煙（20本/日以上）、高血圧、高脂血症、自己免疫疾患、重症感染症、糖尿病
血栓症（卵胞・黄体ホルモン配合剤）	35歳以上、血栓症もしくはその既往歴のある患者、高血圧、肥満、高脂血症、糖尿病
喘息発作（NSAIDs）	女性、慢性副鼻腔炎、鼻ポリープ、ステロイド依存の重症喘息患者
低血糖（血糖降下剤を除く）	腎不全、アルコールの過剰摂取
偽アルドステロン症	女性、50～70歳
催不整脈（抗不整脈薬）	加齢、腎機能低下、肝機能低下、心機能低下
ショック	アレルギー体質
心室細動	加齢、腎機能低下、肝機能低下、心機能低下
ミオパチー	腎障害、低カリウム血症、激しい運動、痙攣、発熱、感染症、アルコール摂取
胃腸穿孔	慢性関節リウマチ、十二指腸潰瘍既往歴
ジギタリス中毒	低カリウム血症、利尿剤（カリウム喪失性）の服用、食事摂取不良、下痢
心不全	甲状腺機能亢進症や低下症などの内分泌疾患、虚血性心疾患、弁膜症、心筋症、不整脈
糖尿病（副腎皮質ステロイドホルモン剤）	糖尿病の家族歴、肝疾患
血栓性静脈炎、血栓塞栓症（クエン酸タモキシフェン）	心血管系疾患、虚血性心疾患、心不全、凝固障害、血管炎
血栓塞栓症（カルバマゼピン）	悪性腫瘍、心血管系疾患、虚血性心疾患、心不全、凝固障害、血管炎
遅発性ジスキネジア	高齢者、感情障害患者、急性期に錐体外路症状（特にアカシジア）の既往
粘膜出血（ワルファリンカリウム）	女性、高齢、アルコール依存、消化性潰瘍、高血圧、うっ血性心不全、糖尿病
意識喪失、脳症、皮質盲（タクロリムス、シクロスポリン）	低マグネシウム血症、腎機能障害、肝機能障害、低コレステロール血症、高血圧、低ナトリウム血症、アルミニウム過量負荷、ステロイドパルス療法、化学療法、放射線照射
子宮筋腫	乳癌患者
緑内障、眼圧亢進（抗コリン薬）	高齢者、高血圧、肥満、心拍数の増加、ヘモグロビンの上昇、透析患者

**Table 12** Adverse Drug Reactions and which were found in "jyutoku fukusyou shikanbetu taiou manual"

副作用名	患者側のリスク因子
ステイブンス・ジョンソン症候群	医薬品による皮疹や呼吸器症状、肝障害の既往
中毒性表皮壊死融解症 横紋筋融解症	医薬品による皮疹や呼吸器症状、肝障害の既往 腎機能障害、服薬コンプライアンスの悪い患者、ウイルス性感染、脱水症状、甲状腺機能低下症、運動負荷、長期臥床
薬剤性パーキンソニズム	高齢者、女性、多量投与
偽アルドステロン症	女性、低身長・低体重など体表面積が小さい者、高齢者、低カリウム血症
喘息発作 (NSAID s)	喘息コントロール不十分、発作を繰り返す喘息の重症例
間質性肺炎	全身状態が悪い、肺に繊維化などの所見
急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群	間質性肺炎、喫煙、呼吸機能低下
再生不良性貧血	遺伝的素因
出血傾向(ワルファリン)	遺伝子多型、消化器系の異常によるビタミン K 摂取不十分、肝機能障害、先天性の出血性素因
出血傾向 (t-PA やウロキナーゼ)	半年以内の脳出血の既往、肝機能障害、先天性の出血性素因
出血傾向 (ダナパロイドナトリウム)	腎不全患者、肝機能障害、先天性の出血性素因
消化管出血(解熱鎮痛剤)	胃腸粘膜障害
薬剤性貧血	高齢者
無顆粒球症	高齢者、女性、腎機能低下、自己免疫疾患
血小板減少症	腎機能障害、肝機能障害、骨髓機能抑制、自己免疫疾患、高齢者、多剤併用
動脈血栓症	糖尿病、高脂血症、高血圧、高尿酸血症
静脈血栓症	長期臥床、脱水、多血症、肥満、妊娠、下肢骨折、下肢麻痺、癌、心不全、ネフローゼ症候群、静脈血栓症の既往
播種性血管内凝固	先天性血栓性素因、肝硬変患者、敗血症、固形癌、造血器腫瘍、産科疾患
間質性腎炎	医薬品による皮疹や呼吸器症状、腎障害、肝障害の既往
急性腎不全	高齢者、慢性腎不全の既往、発熱、脱水症状、食事摂取量の減少、多剤併用、肝不全

#### 第4節 考察

問診票に記載されていた項目には、14の体質に関する項目を含んでいた。しかし、「胃が弱い」、「下痢しやすい」など、薬の服用後に起きやすい症状を確認し、注意を促すための項目であり、副作用を予測するための項目としては適さないと思われた。また、体質情報は薬歴に記載されるのみで、副作用の予測・回避には活用されていないことは、OP服用後の異常行動が問題視されたときに、薬剤師からの情報発信がなかったことから明らかである。

副作用症例報告の中には被疑薬以外の要因もいくつか記載されており（Table 10「薬物以外で考察された項目」）、「服薬指導情報集」、「対応マニュアル」には、副作用を起こしやすい患者群が記載されていたが、これらの記載は副作用が発症したときの被疑薬の同定としての利用価値が高く、副作用を回避するために投与の際に参考とすべきものは少なかった。

以上、体質と副作用を関連づける概念は、現在の医学研究には乏しく、薬剤師の副作用予測の研究として、新たな開拓の必要性を感じた。

## 第5節 小括

薬剤師の情報リテラシーの向上のために、体質と副作用の関係を明らかにすることを試みたが、既存のソースからは、体質と副作用を関連づける情報を得ることはできなかった。

## 第4章 漢方問診票を利用したスティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) 発症患者 52 人の体質調査

### 第1節 目的

前章の研究では、副作用と体質の関連性を調べることはできなかった<sup>33)</sup>。そこで、著者はこの関連性を新規に調査することとした。副作用発症者に共通で、未発症者とは異なる体質を見いだすことができれば、副作用を予測・回避するための手がかりとなる。そのためには、副作用発症群と未発症群で体質を比較する必要がある。日本で唯一の副作用発症者の団体である SJS 患者会の存在を知り協力を依頼したところ、体質調査の承諾を得ることができた。

SJS は、種々の医薬品によっておこる重篤な皮膚障害である。発症すると予後不良となる場合があり、皮膚症状が軽快した後も眼や呼吸器等に障害を残すことがある<sup>34)</sup>。年間の発症頻度は人口 100 万人当たり 1~6 人と低く、発症予測の難しい副作用である。疫学調査を含め多くの研究結果が報告されているが<sup>35-39)</sup>、発症予防につながる報告はない。厚生労働省医薬食品局発行の医薬品・医療機器等安全性情報においても、全副作用に占める SJS/TEN の副作用報告率は、平成 12 年の 1.3% (No.163/平成 12 年 11 月) から平成 21 年の 2.2% (No.261/平成 21 年 9 月) へと上昇傾向を示している。そのため、厚生労働省においても、発症時の対応と予防についての検討がなされている<sup>40)</sup>。

体質を調査するための適切な質問票が存在しなかったため、漢方診療で用いられている問診票から代表的な体質を抽出して、新たな問診票を作成した。この問診票を基に作成したアンケートを用いて、SJS 患者の体質と未発症者群の体質を比較した。

## 第 2 節 方法

### 第 1 項 問診票の作成

体質調査に用いる問診票は、「症例から学ぶ和漢診療学 第 2 版」<sup>41)</sup>に記載された証の診断基準の項目を参考に作成した。この診断基準の項目は、証を決定するための体質であり、体質ごとに証の決定に寄与するスコア値が記載されている。参考にした診断基準の総項目数は 108 と多いため、アンケート調査が可能と思われる 30 の問診項目に絞った。この問診項目は、漢方の専門家 2 名、および 5 名のパネラーによる話し合いのもとで作成した。問診項目の抽出基準は、診断基準の中でスコア値が高い項目、また、証を特徴付ける項目とした。さらに、回答者が理解困難と思われる項目については表現を工夫して作成した。回答は、項目それぞれについて、「なし」、「少し有り」、「有り」の 3 種類とした。

アンケートの結果から、患者ごとに証別のスコア値を求めた。

また「証」による体質分類に基づく解析を可能とするために、問診項目を証の下層に位置づけて分類し、証ごとのスコア値を求めた。証は「気虚」、「気鬱」、「気逆」、「血虚」、「瘀血」、「水滞」および「陰陽」の 7 種に分類した。作成した問診票とその項目スコア値、および証分類を Table 13 および Table 14 に示す。



Table 13 Questionnaire

## 問診票

年齢、性別、被疑薬(覚えている範囲で結構です)及び発症までの服用期間(覚えている範囲で結構です)をご記入ください。

年齢	性別	発症時年齢	被疑薬	発症までの服用期間
歳	男・女	歳		

発症前と現在の体質(身体的状態)について、表の中の「無し、少し有り(少し)、有り」のうち、当てはまるものに丸印(O)をおつけください。

		発症前			現在		
1	身体がだるい、 <b>または</b> 、疲れやすい	無し	少し	有り	無し	少し	有り
2	気力がない	無し	少し	有り	無し	少し	有り
3	胃腸が弱い	無し	少し	有り	無し	少し	有り
4	下痢しやすい	無し	少し	有り	無し	少し	有り
5	ふさぎ込みやすく、抑うつになりやすい	無し	少し	有り	無し	少し	有り
6	頭が重い、 <b>または</b> 、頭がすっきりしない	無し	少し	有り	無し	少し	有り
7	喉のつかえ感がある	無し	少し	有り	無し	少し	有り
8	カラ咳がでることがある	無し	少し	有り	無し	少し	有り
9	手足は冷えるがのぼせ易く顔面紅潮しやすい	無し	少し	有り	無し	少し	有り
10	じっとしていても動悸を感じる事がある	無し	少し	有り	無し	少し	有り
11	発作性の頭痛が起りやすい	無し	少し	有り	無し	少し	有り
12	顔色があまり良くない	無し	少し	有り	無し	少し	有り
13	皮膚が乾燥・荒れやすい・赤ざれしやすい	無し	少し	有り	無し	少し	有り
14	爪がもろい	無し	少し	有り	無し	少し	有り
15	貧血気味である	無し	少し	有り	無し	少し	有り
16	月経の量が少なく長引きやすい	無し	少し	有り	無し	少し	有り
17	眼にクマがでやすい	無し	少し	有り	無し	少し	有り
18	唇、 <b>または</b> 、歯ぐきが暗赤色になりやすい	無し	少し	有り	無し	少し	有り
19	毛細血管が浮き出やすい	無し	少し	有り	無し	少し	有り
20	いぼ痔がある	無し	少し	有り	無し	少し	有り
21	むくみやすく、胃部で水の音がしやすい	無し	少し	有り	無し	少し	有り
22	朝、手のこわばりがある	無し	少し	有り	無し	少し	有り
23	めまいがする	無し	少し	有り	無し	少し	有り
24	耳鳴りする	無し	少し	有り	無し	少し	有り
25	暑がり、薄着を好む、首から上に汗をかきやすい	無し	少し	有り	無し	少し	有り
26	冷水を好んで多飲する	無し	少し	有り	無し	少し	有り
27	高体温(36.7℃以上)の傾向がある	無し	少し	有り	無し	少し	有り
28	手足が冷え、寒がり、厚着を好む	無し	少し	有り	無し	少し	有り
29	電気毛布など温熱刺激を好む	無し	少し	有り	無し	少し	有り
30	低体温(36.2以下)の傾向がある	無し	少し	有り	無し	少し	有り

ご協力ありがとうございました。

**Table 14** Sho-syndrome classification and questionnaire items score value

	問診項目	証分類	スコア値
Q1	身体がだるい、または疲れやすい	気虚	10
Q2	気力がない	気虚	10
Q3	胃腸が弱い	気虚	10
Q4	下痢しやすい	気虚	4
Q5	ふさぎ込みやすく、抑うつになりやすい	気鬱	18
Q6	頭が重い、または、頭がすっきりしない	気鬱	8
Q7	喉のつかえ感がある	気鬱	12
Q8	カラ咳が出ることもある	気鬱	8
Q9	手足は冷えるがのぼせ易く顔面紅潮しやすい	気逆	14
Q10	じっとしていても動悸を感じる事がある	気逆	8
Q11	発作性の頭痛が起りやすい	気逆	8
Q12	顔色があまり良くない	血虚	10
Q13	皮膚が乾燥・荒れやすい・赤ざれしやすい	血虚	14
Q14	爪がもろい	血虚	8
Q15	貧血気味である	血虚	6
Q16	月経の量が少なく長引きやすい	血虚	6
Q17	眼にクマがでやすい	瘀血	10
Q18	唇、または歯ぐきが暗赤色になりやすい	瘀血	5
Q19	毛細血管が浮き出やすい	瘀血	5
Q20	いぼ痔がある	瘀血	8
Q21	むくみやすく、胃部で水の音がしやすい	水滞	15
Q22	朝、手のこわばりがある	水滞	7
Q23	めまいがする	水滞	5
Q24	耳鳴りする	水滞	5
Q25	暑がり、薄着を好む、首から上に汗をかきやすい	陰陽	20
Q26	冷水を好んで多飲する	陰陽	10
Q27	高体温（36.7℃以上）の傾向がある	陰陽	10
Q28	手足が冷え、寒がり、厚着を好む	陰陽	-5
Q29	電気毛布など温熱刺激を好む	陰陽	-20
Q30	低体温（36.2℃以下）の傾向がある	陰陽	-10

## 第 2 項 調査方法

### (1) SJS 患者会会員の体質調査

平成 20 年 3 月、SJS 患者会（横須賀、神奈川、日本）に本研究の主旨を説明し調査の承諾を得た。患者会事務局へ Table 13 の問診票を郵送し、事務局より会員に問診票が配布された。研究に同意した会員が回答後、SJS 患者会事務局へ送付した。回収された問診票は、回答者の特定が不可能な状態で患者会事務局を介して当方に郵送された。

### (2) 対照群の体質調査

対照群の調査は楽天リサーチ株式会社（品川、東京、日本）に依頼し、平成 21 年 10 月 28～29 日にインターネットを利用して実施した。調査対象者は楽天リサーチ・モニターに登録されており、現在の年齢、性別、および現在から発症時へと過去に遡る年数を SJS 発症者とマッチング可能なモニターとした。調査内容は SJS 患者会に送付したものと全く同じものを使用した。調査数は SJS 発症者 1 名に対し対照群 10 名とした。また、15 歳未満を対象とする調査は、親の代理回答とした。楽天リサーチより、回答者を特定不可能な回答結果のみを受け取った。

## 第 3 項 解析方法

### (1) SJS 発症群と対照群の体質の有所見率の比較

各問診項目に「少し」または「有り」と回答した人を「有所見あり」とし、SJS 発症群の体質と対照群の体質について、30 項目別の有所見率を比較し、Chi-square test を行った。

## (2) 陽性尤度比および陰性尤度比が最大となる証スコア値の算出

個人ごとに、陰陽および6つの証カテゴリー別に、スコア値の合計を算出した。

陰陽および6つの証カテゴリーにおけるSJSグループとコントロールグループの陽性尤度比および陰性尤度比が最大になる境界スコアを算出した。

## (3) 決定木による分析

30個の問診項目について、対照群と比較してSJS発症群を多く含む問診項目のパターン（組合せ）を見つけるために決定木による分析をおこなった。全30項目の問診項目それぞれが第1分岐になるように、30通りのツリーを作成し、第2分岐以降は、解析ソフトによる最適な項目で分岐し、第3分岐までおこなった。解析ソフトにはJMP 5.1.2 (SAS Institute Japan) を用いた。

### 第3節 結果

#### 第1項 SJS 発症群基礎データ

患者会より 69 枚の問診票が返送された。そのうち、発症年齢が 10 歳未満のもの 12 枚、一部未記入のものが 5 枚あった。これら 17 枚を解析から除外した。解析に用いた SJS 発症群 52 名の基礎データを Table 15 に示す。

男性は 16 人、女性は 36 人であった。調査日現在の年齢は、平均 45.7 歳（18 歳～76 歳）。発症時年齢は、平均 30.6 歳（10 歳～59 歳）であった。なお、問診票の配布および回収は SJS 患者会事務局により行われたため、回収率は不明である。

**Table 15** Patients data

Patient ID	Sex	Age	age at development	time period of recall	Patient ID	Sex	Age	age at development	time period of recall
1	M	18	10	8	27	F	64	22	42
2	M	35	10	25	28	F	31	23	8
3	M	36	13	23	29	F	31	24	7
4	M	25	16	9	30	F	65	24	41
5	M	43	20	23	31	F	31	26	5
6	M	26	21	5	32	F	35	26	9
7	M	30	21	9	33	F	29	28	1
8	M	36	24	12	34	F	35	30	5
9	M	42	25	17	35	F	39	30	9
10	M	47	29	18	36	F	34	31	3
11	M	43	34	9	37	F	35	31	4
12	M	47	37	10	38	F	64	31	33
13	M	66	42	24	39	F	48	35	13
14	M	51	43	8	40	F	37	37	0
15	M	59	44	15	41	F	76	38	38
16	M	57	57	0	42	F	44	39	5
17	F	58	11	47	43	F	55	39	16
18	F	40	12	28	44	F	45	43	2
19	F	52	12	40	45	F	53	44	9
20	F	45	16	29	46	F	58	44	14
21	F	30	19	11	47	F	60	45	15
22	F	35	20	15	48	F	71	52	19
23	F	31	21	10	49	F	60	56	4
24	F	39	21	18	50	F	63	56	7
25	F	55	21	34	51	F	67	56	11
26	F	35	22	13	52	F	66	59	7

## 第2項 SJS 発症群と対照群の有所見率の比較

Figure 8 に問診項目の回答から SJS 発症群 52 名と対照群 520 名の有所見率を比較した結果を示す。Q7「喉のつかえ感がある」、Q9「手足は冷えるがのぼせ易く顔面紅潮しやすい」、Q18「唇、または歯ぐきが暗赤色になりやすい」の項目で SJS 発症群の有所見率は対照群よりも有意に高かった (Chi-square test,  $P < 0.05$ , Fig. 8)。その他の問診項目では有意な差はみられなかった。

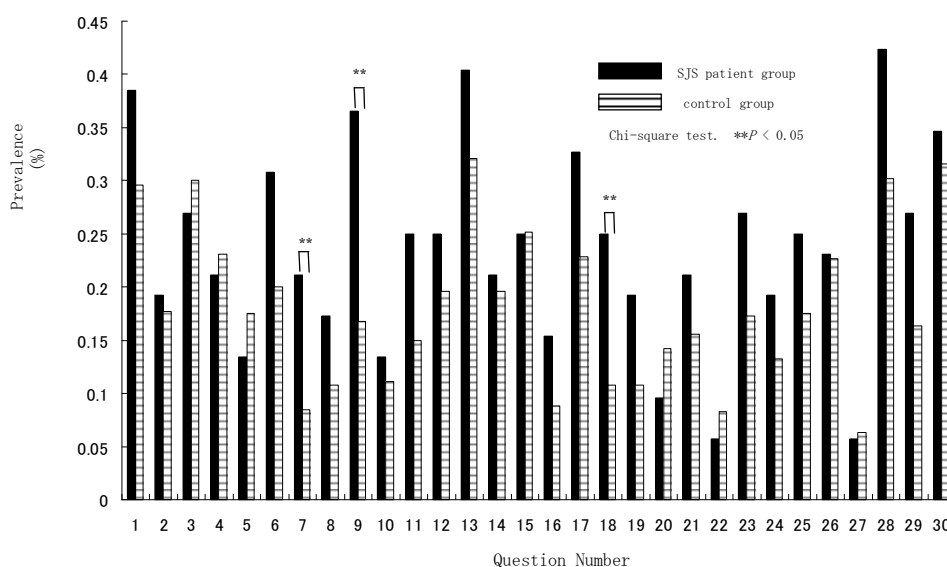


Fig. 8 Comparison of prevalence of BC between SJS group and control group

## 第3項 陽性尤度比および陰性尤度比が最大となる証スコアの境界値の算出

Table 16 に、証ごとに陽性尤度比および陰性尤度比が最大の値となる証スコアの境界値を示す。最も高い陽性尤度比 10.00 を示したのは瘀血スコア値を 22 に設定した時であった。この境界値以上を示したのは SJS 発症群、対照群それぞれ 1 名であり、分母である母集団のサイズの違い (52 vs 520) が大きな尤度比に反映したものであった。2 番目に高い陽性尤度比 8.00 を示したのは気虚スコア値が 30 のときで、次に高い陽性尤度比 7.50 を示したのは気鬱スコア 27 であるが、いずれも感度は低かった。陰性尤度比は 0.90-1.36 の値を示し、境界値

以下で SJS 発症群の割合が多く含まれる証はほとんどなかった。

**Table 16** Boundary Sho-score with maximum value of positive and negative likelihood ration in each Sho-syndrome

cut-off スコア	LR(+) [ 95%CI ]	LR(-) [ 95%CI ]	感度	特異度	cut-off スコア以上を示す 人数	
					SJS 発症群 (全 52 名)	対照群 (全 520 名)
気虚 30	<u>8.00</u> [ 2.20 - 29.1 ]	0.93 [0.89 - 1.01]	0.0769	0.9904	4	5
気虚 18	1.09 [0.45 - 2.64]	<u>0.99</u> [0.92 - 1.07]	0.0969	0.9154	5	44
気鬱 27	<u>7.50</u> [ 2.68 -20.96 ]	0.90 [0.85 - 0.99]	0.1154	0.9846	6	8
気鬱 37	2.50 [0.28 - 22.04]	<u>0.99</u> [0.96 - 1.02]	0.0192	0.9904	1	4
気逆 20	<u>5.00</u> [ 1.55 - 16.16 ]	0.93 [0.89 - 1.01]	0.0769	0.9846	4	8
気逆 24	2.50 [0.28 - 22.04]	<u>0.99</u> [0.96 - 1.02]	0.0192	0.9923	1	4
血虚 31	<u>2.31</u> [ 0.67 -7.89 ]	0.97 [0.92 - 1.03]	0.0577	0.9750	3	13
血虚 2	0.67 [0.44 - 0.99]	<u>1.36</u> [1.05 - 1.45]	0.3462	0.4808	18	270
瘀血 22	<u>10.00</u> [0.63 - 158.4]	0.99 [0.96 - 1.02]	0.0192	0.9981	1	1
瘀血 16	1.43 [ 0.33-6.15 ]	<u>0.98</u> [0.95 - 1.04]	0.0385	0.9731	2	14
水滞 18	<u>3.33</u> [ 1.11 - 10.04 ]	0.94 [0.89 - 1.02]	0.0769	0.9769	4	12
水滞 22	1.25 [0.16 - 9.84]	<u>1.00</u> [0.97 - 1.03]	0.0192	0.9846	1	8
陽証 16	<u>2.19</u> [1.01 - 4.76]	0.92 [0.86 - 1.02]	0.1346	0.9385	7	32
陽証 26	1.00 [0.13 - 7.69]	<u>1.00</u> [0.97 - 1.03]	0.0192	0.9808	1	10
陰証 28	<u>2.31</u> [0.67 - 7.89]	0.97 [0.92 - 1.03]	0.0577	0.9750	3	13
陰証 31	1.25 [0.16 - 9.84]	<u>1.00</u> [0.97 - 1.03]	0.0192	0.9846	1	8



#### 第4項 決定木による分析と陽性尤度比

決定木による分析結果を Table 17 に示す。第1分岐の間診項目の中で SJS 発症群をより多く含むグループを抽出した項目は、SJS 発症群の有所見率が対照群よりも有意に高かった Q7 「喉のつかえ感がある」、Q9 「手足は冷えるがのぼせ易く顔面紅潮しやすい」、および Q18 「唇、または歯ぐきが暗赤色になりやすい」が「有り」のときであり、その中で Q7 は最も高い尤度比 2.50 を示した。このグループは全 55 名のうち、SJS 発症群 11 名であった。Q18 では SJS 発症群が 13 名と増えたが、対照群も 56 名と増加し、陽性尤度比は 2.32 と低くなった。Q9 では SJS 発症群が 19 名とさらに増加したが、対象者群も 87 名となり、尤度比は 2.18 とさらに低くなった。

Figure 9 に決定木による分析の例として、Q7 を第1分岐としたものを示す。第2分岐で Q18 が選択され、これを「有り」とするグループは SJS 発症群、対照群とも 7 名、陽性尤度比は 10.00 となった。第3分岐では Q21 「むくみやすく、胃部で水の音がしやすい」が選択され、この項目を「なし」と回答した 5 名は全て SJS 発症者であった。

SJS 患者群の特異的な体質を検討するために、便宜的に、陽性尤度比 10 を超える node を含む Tree に注目した。これらの Tree と抽出された SJS 患者を Table 18 に示す。

Tree No7 と 18 の 3 つの質問項目は同一であり、両 Tree は同一とみなされるため、Tree No 18 は Table 14 には含めなかった。

Tree No 7 と Tree No 24 の患者は重複せず、前者は SJS 患者のみを特異的に 5 名抽出し、後者は尤度比 30 で、Q16 に基づき 3 名の女性 SJS 患者を抽出した。

Tree No 7 と No 24 により、今回の研究の全 572 名の対象者から 8 名の SJS

患者と 1 名の健常者を抽出した。誤った抽出は 520 名のコントロール群からの 1 名だけである。みかけの陽性尤度比は 80 であった。

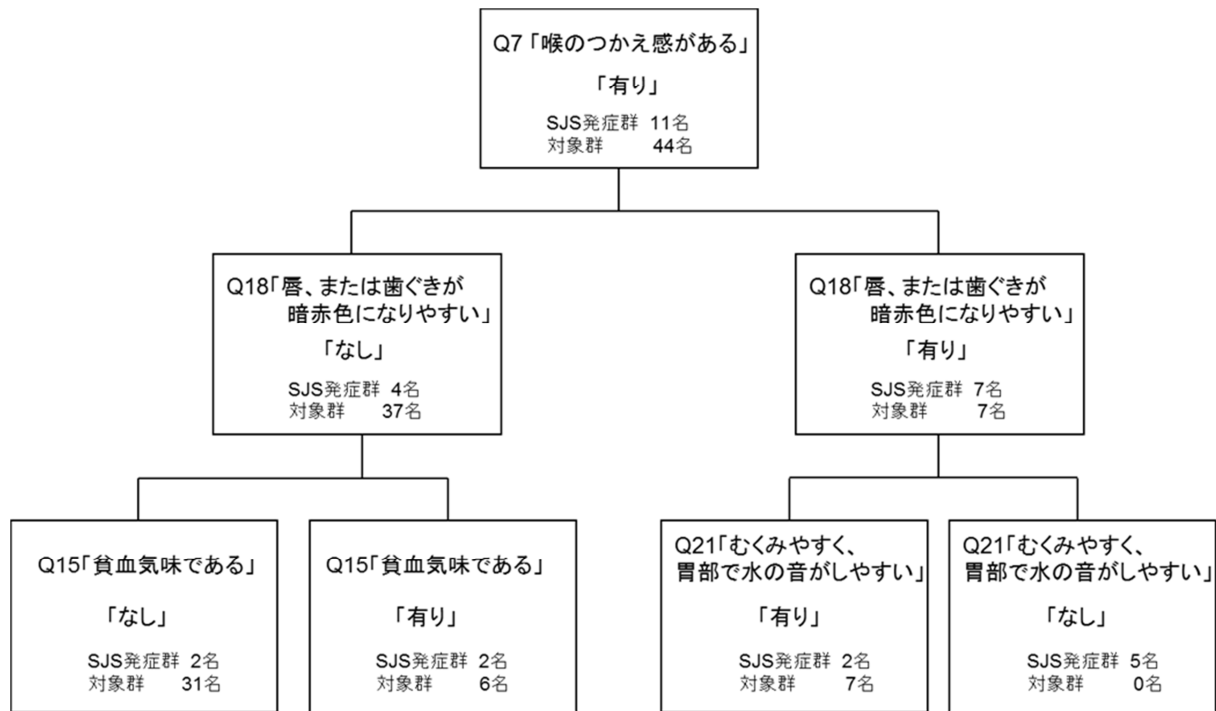


Fig. 9 Example of the analysis using decision tree (Tree No.7)

**Table 17** Results of decision tree analysis and positive Likelihood ratio in each node

Tree No.	The first depth node	Number of SJS patients	Number of Control persons	LR+	The second depth node	Number of SJS patients	Number of control persons	LR+	The third depth node	Number of SJS patients	Number of control persons	LR+	SJS patient's No.
1	Q1 "Yes"	20	145	1.30	Q9 "Yes"	12	51	2.35	age<24	5	6	8.33	20, 22, 26, 27, 28
2	Q2 "Yes"	10	92	1.09	Q7 "Yes"	6	19	3.16	Q18 "Yes"	5	5	10.00	13, 15, 20, 28, 35
3	Q3 "No "	37	364	1.02	Q9 "Yes"	9	73	1.23	Q24 "No"	4	7	5.71	16, 39, 42, 52
4	Q4 "No "	40	400	1.00	Q9 "Yes"	13	53	2.45	Q5 "No"	12	33	3.64	20, 23, 26, 28, 33, 36, 3942, 45, 49, 51, 52
5	Q5 "No "	44	429	1.03	Q9 "Yes"	15	52	2.88	Q12 "Yes"	8	15	5.33	11, 16, 28, 36, 39, 42, 51
6	Q6 "Yes"	16	104	1.54	Q7 "Yes"	8	21	3.81	Q18 "Yes"	5	6	8.33	13, 15, 20, 28, 35
7	Q7 "Yes"	11	44	2.50	Q18 "Yes"	7	7	10.00	Q21 "No"	5	0		10, 13, 15, 20, 26
8	Q8 "Yes"	9	56	1.61	Q18 "Yes"	6	12	5.00	Q13 "No"	4	1	40.00	15, 20, 35, 51,
9	Q9 "Yes"	19	87	2.18	Q18 "Yes"	10	23	4.35	Q13 "No"	5	2	25.50	15, 20, 32, 35, 51,
10	Q10 "Yes"	7	58	1.21	Q8 "Yes"	5	17	2.94	Q29 "Yes"	4	4	10.00	20, 35, 41, 44,
11	Q11 "Yes"	13	78	1.67	Q17 "Yes"	10	32	3.13	Q29 "Yes"	8	10	8.00	13, 20, 26, 33, 38, 41, 44, 50
12	Q12 "Yes"	13	102	1.28	Q7 "Yes"	9	21	4.29	Q18 "Yes"	7	7	10.00	10, 13, 15, 20, 26, 28, 35
13	Q13 "Yes"	21	167	1.26	Q7 "Yes"	7	25	2.80	Q18 "Yes"	4	7	5.71	10, 13, 26, 28
14	Q14 "Yes"	11	102	1.08	Q11 "Yes"	8	34	2.35	Q7 "Yes"	4	8	5.00	13, 26, 28, 41
15	Q15 "Yes"	13	131	0.99	Q7 "Yes"	6	12	5.00	Q25 "No"	5	7	7.14	20, 26, 28, 29, 35,
16	Q16 "Yes"	8	46	1.74	Q24 "Yes"	6	11	5.46	Q2 "No"	4	3	13.33	26, 33, 34, 40
17	Q17 "Yes"	17	119	1.43	Q23 "Yes"	11	35	3.14	age $\geq$ 22	10	24	4.17	13, 26, 33, 34, 35, 38, 41, 42, 47, 48
18	Q18 "Yes"	13	56	2.32	Q7 "Yes"	7	7	10.00	Q21 "No"	5	0		10, 13, 15, 20, 26
19	Q19 "Yes"	10	56	1.79	Q9 "Yes"	9	27	3.33	Q29 "Yes"	7	8	8.75	32, 33, 35, 38, 41, 44, 50
20	Q20 "No"	45	446	1.01	Q9 "Yes"	17	67	2.54	Q18 "Yes"	9	17	5.29	11, 21, 27, 29, 33, 34, 36, 45, 52
21	Q21 "Yes"	11	81	1.36	Q20 "No"	11	54	2.04	Q13 "No"	6	11	5.46	12, 32, 35, 36, 47, 51
22	Q22 "No"	47	477	0.99	Q9 "Yes"	15	69	2.17	Q25 "Yes"	8	21	3.81	12, 22, 33, 38, 41, 48, 50, 51
23	Q23 "Yes"	14	90	1.56	Q17 "Yes"	11	35	3.14	age $\geq$ 22	10	24	4.17	13, 26, 33, 34, 35, 38, 41, 42, 47, 48
24	Q24 "Yes"	10	69	1.45	Q16 "Yes"	6	11	5.46	Q5 "No "	3	1	30.00	34, 40, 41
25	Q25 "Yes"	13	91	1.43	age $\geq$ 28	12	55	2.18	Q19 "Yes"	5	7	7.14	33, 38, 41, 48, 50,
26	Q26 "Yes"	12	118	1.02	Q9 "Yes"	8	31	2.58	Q19 "Yes"	5	9	5.56	35, 38, 41, 44, 50,
27	Q27 "Yes"	3	33	0.91	Q19 "Yes"	2	4	5.00	The analyze is completed in the second depth node			35, 41	
28	Q28 "Yes"	22	157	1.40	Q18 "Yes"	10	31	3.23	Q7 "Yes"	6	7	8.57	10, 13, 20, 26, 28, 35
29	Q29 "Yes"	14	85	1.65	Q18 "Yes"	8	16	5.00	Q20 "No"	7	8	8.75	13, 20, 26, 32, 33, 35, 44
30	Q30 "Yes"	18	164	1.10	Q18 "Yes"	7	27	2.59	Q29 "Yes"	7	10	7.00	13, 20, 26, 32, 33, 39, 44

LR+ : positive Likelihood ratio

"Yes" : answered "Yes" or "Yes, but only occasionally" to the Questionnaire

**Table 18** The trees which positive Likelihood ratio is more than 10

Tree No.		2	7	8	9	10	12	16	24	
Questionnaire	1st depth node	2	7	8	9	10	12	16	24	
	2nd depth node	7	18	18	18	8	7	24	16	
	3rd depth node	18	21	13	13	29	18	2	5	
Positive Likelihood ratio	10	$\infty$	40	25	10	10	13	30		
SJS Patient No.	1									
	2									
	3									
	4									
	5									
	6									
	7									
	8									
	9									
	10		○					○		
	11									
	12									
	13	○	○					○		
	14									
	15	○	○	○	○			○		
	16									
	17									
	18									
	19									
	20	○	○	○	○	○	○	○		
	21									
	22									
	23									
	24									
	25									
	26		○					○	○	
	27									
	28	○						○		
	29									
	30									
	31									
	32					○				
	33								○	
	34								○	○
	35	○		○	○	○	○	○		
	36									
	37									
	38									
	39									
	40								○	○
	41						○			○
	42									
	43									
	44						○			
	45									
	46									
	47									
	48									
	49									
	50									
	51			○	○					
	52									

○ : answered "Yes" or "Yes, but only occasionally" to the Questionnaire

#### 第4節 考察

副作用と体質の関連性を調査するために、体質に関する問診票を作成し、代表的副作用である SJS を発症した患者の体質を調査・解析した。その結果、種々の体質を入手するための情報源として利用した漢方の体質分類の指標である証そのものを用いることでは、コントロール群と SJS 患者群を分類することは困難であった。この理由は、回答者の利便性を考慮して、108 の体質項目から 30 項目に絞り込んだためと考えられ、これによって本来の正確な証分類ができなかった可能性がある。しかし、SJS 発症前のいくつかの体質の有無を指標とすることで、高い尤度比で、コントロール群と SJS 患者群を分類することが可能であった。

Tree No.7 と Tree No.24 の 6 種体質の有無は、SJS 患者を高い陽性尤度比で抽出できた (Table 17 および Table 18)。しかし、決定木の分岐変数として選択された体質のみが必ずしも SJS 患者に特異的な体質項目とは限らない。常に同時に存在する別の体質がある場合、いずれか一方の情報 (体質) により抽出や分類が可能となるためである。例えば、Q18 の体質を有する 13 人の SJS 患者のうち 10 人は Q9 の体質を有するため、Q9 は分岐変数として選択されず、マスクされる。しかし、コントロールに対して有意に SJS 患者で保有率の高かった体質は、Q7, Q9, および Q18 であった。そのため、これらが SJS 患者の特徴的体質と考えるべきである。

本章の研究では、SJS 発症群と未発症群の体質を、後ろ向きケースコントロール研究により比較することで、SJS 発症群に有意に多くみられる体質を抽出することができた。この結果は、問診票と薬歴を使用したプロスペクティブ研究により、薬剤師が、体質と副作用の関連性を見いだす可能性を示唆するものである。

次に、本章の研究の限界について考察する。今回の調査で、患者群およびコントロール群は平均 15.1 年前の体質を思い出して回答しており、recall bias と記憶の信頼性を考慮する必要がある。一般に患者群では、疾患に関連する過去の出来事をコントロール群に比べて覚えていると言われており、また、疾患の原因として感じられる事柄に対する暴露を強調して報告する傾向がある<sup>42)</sup>。本研究においても、体質の保有率（有所見率）は、SJS 患者群（23.6%）がコントロール群（18.1%）に比べて有意に高かった（ $p < 0.01$ ）。また、30 項目の質問項目のうち 23 項目で、SJS 患者群の有所見率が高かった（Fig. 8）。

有所見率に有意差の認められた Q7、Q9 および Q18 は、SJS 患者群で高く、そのため、recall bias の可能性は否定できない。しかし、これらの体質の保有が SJS 発症の原因として患者が意識して回答するとは考えにくい。例えば、Q18 の「唇、または歯ぐきが暗赤色になりやすい」ことを SJS 発症の原因ととらえる患者は少ないと思われ、recall bias の影響は小さいと推定される。また、思い出しの期間が長いことは、結果の信頼性に影響している可能性がある。

本研究では、コントロール群でも SJS 患者群でも同じ遡及年数を設定して質問し、また、患者 1 人に対して 10 人のコントロールを設けているものの、あやふやな記憶の思い出しによる不正確性は排除できないと考えている。

## 第 5 節 小括

本研究により、SJS 発症群に特徴的な体質を抽出することができた。薬剤師が、薬歴を駆使して、体質と副作用の関連性を調査研究することにより、薬剤師の情報リテラシーの向上および副作用の予防・回避に結びつく可能性を示した。

## 第 5 章 フィジカルアセルメントを伴った薬剤師の介入による降圧剤処方の見直し

### 第 1 節 目的

第 1 章から 4 章では、薬剤師の情報リテラシーを向上させることが、副作用の重篤化の回避、副作用の予測および回避に繋がることを示した。しかし、薬局で入手できる患者情報は限られており、情報リテラシーをより発揮するためには、薬物治療に必要な情報を薬剤師自ら入手・評価し、臨床に還元する必要がある。そのため、本章では、薬剤師の能動的な情報収集と臨床的貢献に関する研究を実施した。

わが国における医療費増加<sup>43)</sup>の原因の一つとして、全人口に占める高齢者人口の割合の上昇があげられる<sup>44)</sup>。また、寝たきりや認知症など的高齢者が増え、核家族化によるいわゆる高齢者世帯の増加も相まって、高齢者の介護問題は深刻化している。このような社会環境の変化を考慮し、平成 9 年介護保険法が制定され、高齢化への対策が講じられるようになった。今後、薬剤師は、在宅医療や介護施設での高齢者の薬物治療に積極的に関与していく必要がある。そこで、薬剤師が関与した高齢者の薬物治療に関する文献を調査したところ、薬剤師による高齢者の処方介入による薬剤数の変化について海外の研究を系統的にレビューした報告があった<sup>45)</sup>。この報告では、大部分の研究で薬剤師による処方介入により、薬剤数が減少し、さらに、薬剤費に関しても削減できたとしている。このように、薬剤師が薬剤に関する専門的知識を活かして処方に介入することは、経済的な貢献にもつながることが期待された。

そこで、本研究では、老健における薬剤師業務として薬剤師が入所者の処方を見直すことにより、医薬品の適正使用に貢献できるのではないかと考え、実



践することとした。老健は介護保険制度による給付のため、入所者の薬剤費は、抗がん剤などの一部の薬剤を除き、出来高払いが適応されず介護報酬からの施設負担となる。医療費を抑制するために、同成分の後発品のある降圧薬については後発品への変更を医師に提案した。Angiotensin II type 1 Receptor Blockers (ARB) の代替としては Angiotensin- Converting Enzyme Inhibitors (ACEI) の後発品を選択した。

さらに、薬剤変更に伴う安全性管理を目的として、薬剤師自らが、フィジカルアセスメントを実施し、変更前後の血圧および脈拍数の測定、および副作用モニタリングを実施した。

## 第2節 方法

### 第1項 実施施設および対象者の選択

実施施設：医療法人社団満寿会 介護老人保健施設 鶴ヶ島ケアホーム（埼玉県鶴ヶ島市脚折 1877）

対象者の選択：平成 21 年 10 月時点で鶴ヶ島ケアホームに入所していた降圧薬服用者のうち、本研究の趣旨を理解し、本人および家族から同意の得られた者を対象者とした。

### 第2項 降圧薬変更の提案

同成分の後発品が市販されている降圧薬については、規格・錠数を変えずに後発医薬品を医師に提案した。後発医薬品の銘柄は、調剤を受けている薬局で採用されているものとした。ARB については、ACEI に対する優位性が疑問視されることが多く<sup>46)</sup>、さらに、ACEI は、副作用として空咳の発生頻度が高いものの、逆に、この空咳が高齢者の誤嚥性肺炎の防止につながるとの報告があり、高齢者の降圧薬として推奨されていること<sup>47)</sup>、さらに、米国において、臨床的および経済的に最適なベネフィットをもたらすための臨床情報や介入を提供する会社である Pharmacy Benefit Management によっては、副作用の空咳に耐容性がある限り ARB よりも ACEI の使用をすすめていること<sup>48)</sup>から、本研究では ARB の代替として ACEI の後発品であるエナラプリルマレイン酸塩を替薬として提案した。エナラプリルマレイン酸塩は、ARB の臨床試験で降圧効果の同等性についての比較試験<sup>49-52)</sup>で用いられており、用量設定は原則として ARB とエナラプリルマレイン酸塩それぞれの添付文書<sup>53-57)</sup>に記載されている用量選択基準を対応させた (Table 15)。ただし、変更前の血圧値に基づく増減も

行うこととした。血圧の評価基準は、高血圧治療ガイドライン 2009<sup>58)</sup> (以下、ガイドライン) を参考とし、ガイドラインに記載されている高齢者の薬物治療の降圧目標としている 140/90mmHg とした。

**Table 19** The criterion for determining dose of Enalapril Maleate

変更前			変更後	
ニューロタン錠			エナラプリルマレイン酸塩	
25 mg	→		5 mg	
50 mg	→		10 mg	
100 mg	→		20 mg	
ミカルディス錠			エナラプリルマレイン酸塩	
20 mg	→		5 mg	
40 mg	→		10 mg	
80 mg	→		20 mg	
プロプレス錠			エナラプリルマレイン酸塩	
4 mg	→		5 mg	
8 mg	→		10 mg	
12 mg	→		20 mg	
ディオバン錠			エナラプリルマレイン酸塩	
40 mg	→		5 mg	
80 mg	→		10 mg	
160 mg	→		20 mg	

### 第 3 項 薬剤変更前後の血圧および脈拍数の比較

対象者の血圧および脈拍数を 1 週間に 2 回、13 時から 14 時の同時刻に薬剤師が測定した。薬剤変更前は 3 週間、変更後は 4 週間測定した。血圧測定は、自動血圧計では拡張期血圧を高めめに測定する傾向があること<sup>59)</sup>から、水銀血圧計の使用を基本としたが、測定中の静止不能、聴診音が聞き取りづらい、測定中に話してしまう対象者には、自動血圧計を用いた (水銀血圧計 : 7 名、自動血圧計 : 7 名)。測定前には、1~2 分間の静止時間を設け、血圧は毎回 2 回ずつ測定した。その平均値をその日の測定値とした。血圧測定の 1 回目と 2 回目には

脈拍数を測定した。脈拍数は15秒間を2回測り、その平均値を1分間に換算し、測定値とした。

変更前の血圧および脈拍数の値としては、測定者の手技の習熟に1週間必要と考え、変更前2週から3週目の4測定日の血圧および脈拍の平均値を、変更後も同様に最終4測定日(3週から4週目)の血圧および脈拍の平均値を用いた。

#### 第4項 副作用モニタリング

薬剤変更後の副作用モニタリングはACEIの副作用として発現頻度の高い空咳を重点的にチェックした。ACEIによる空咳の発生頻度は質問方法により異なることが知られていること<sup>60)</sup>、また、副作用の発現頻度を過小評価しないために、質問内容を「風邪はひいていませんか?」、「咳や鼻水は出ていませんか?」とした。その他の症状については、対象者に対し、「何か気になる症状はありませんか?」と問診した。モニタリングは血圧測定時におこなった。

#### 第5項 薬剤変更による薬剤費の変化

各対象者の変更前と変更後の薬剤費をそれぞれ30日分算出し、比較した。価格は平成20年度薬価基準に記載されている価格とした。

なお、本研究は介護老人保健施設 鶴ヶ島ケアホームの倫理委員会にて承認された。

### 第3節 結果

#### 第1項 対象者の背景および変更薬剤の決定

Table 20 に対象者全員の変更薬剤の概略を示す。降圧薬服用の入所者 16 名から同意が得られたが、1 名が在宅復帰および 1 名が入院退所となり、14 名について本研究を実施した。対象者の平均年齢は 78.5 歳 (58 歳～92 歳)、男性 7 名、女性 7 名であった。

処方変更案は、140/90 mmHg 未満を達成することを目的として作成した。対象者 14 名のうち、13 名は降圧目標に達していたが、1 名は基準外であった。13 名のうち ARB が処方されていた対象者 8 名については、ARB をエナラプリルマレイン酸塩の後発品に変更し、Table 19 の用量選択基準に則った用量の変更案を作成した。この 8 名のうち、3 名は ARB 以外の降圧薬も服用しており、同成分の後発品に変更した。ARB 以外の降圧薬のみを服用していた対象者は 5 名であり、同成分の後発品に変更した。基準外であった 1 名の対象者は、収縮期血圧が 151.3mmHg であり、降圧薬として ARB のみ服用していた。そのため、エナラプリルマレイン酸塩の後発品を選択基準量より 1 錠増量した。すなわち、カンデサルタンシレキセチル錠 4mg 1 錠のエナラプリルマレイン酸塩換算量は 5mg 1 錠であるが、これを 2 錠とする薬剤変更案を医師に提示した。なお、用法は対象者全員、薬剤変更前後で同じとした。この薬剤変更案は、ケアホームの医師に全て受け入れられ処方の変更された。

**Table 20** The drugs which were altered and the number of subjects

変更前の服用薬剤		変更後の服用薬剤	対象者数
ARBのみ	→	エナラプリルマレイン酸塩の後発品	6名
ARBおよびARB以外の降圧薬の併用	→	エナラプリルマレイン酸塩の後発品およびARB以外の降圧薬と同成分の後発品の併用	3名
ARB以外の降圧薬のみ	→	ARB以外の降圧薬と同成分の後発品	5名

## 第2項 薬剤変更前後での血圧および脈拍数の変化

血圧と脈拍数について薬剤変更前後での対象者数の比較を Table 21 に示す。血圧の目標である「140/90mmHg 未満」については、ARB からエナラプリルマレイン酸塩の後発品に変更した 1 名の対象者の拡張期血圧が 85.5mmHg から 97.5mmHg I 度高血圧症 (140-159/90-99mmHg) のレベルに上昇したことを除くと、他の 13 名の対象者では達成されていた。

用量選択基準よりエナラプリルマレイン酸塩の後発品を増量した 1 名の対象者は、151.3/78.9mmHg から 137.3/72.8mmHg と低下し、高血圧治療ガイドライン 2009 の推奨するコントロール目標値に達した。

薬剤変更による脈拍数の変化は、対象者全てでみられなかった。

**Table 21** Comparison of Blood pressure and pulse rate before and after changing medicines

変更前服用薬剤 (降圧薬)	変更後服用薬剤 (降圧薬)	血圧値				脈拍数 変更前後
		変更前		変更後		
		140/90mmHg未満	基準外	140/90mmHg未満	基準外	
ARBのみ	エナラプリルマレイン酸塩の後発品	5名	1名	5名	1名	変化なし
ARB およびARB以外 の降圧薬	エナラプリルマレイン酸塩の後発品 およびARB以外の降 圧薬の同成分の後発 品	3名	なし	3名	なし	変化なし
ARB以外の降圧 薬のみ	同成分の降圧薬	5名	なし	5名	なし	変化なし

### 第3項 副作用モニタリング

ACEI の副作用とみられる空咳の発生は変更後 1 ヶ月間ではみられなかった。喉の違和感、掻痒性の発疹を訴える対象者はいたが、いずれも 2 週間以内に改善した。その他、副作用と思われる症状は全ての対象者でみられなかった。

### 第4項 薬剤変更による薬剤費の変化

薬剤の変更前後による薬剤費の変化（30 日分）を Table 22 に示す。ARB からエナラプリルマレイン酸塩の後発品への変更では 28,791 円の減少を示した。先発医薬品から同成分の後発医薬品への変更では 8,652 円の減少を示した。したがって、14 名分の薬剤費が 30 日間で総額 37,443 円（73.6%）削減された。

**Table 22** Change of a drug cost per 30 days

変更前		変更後		変更前後の差
薬剤名	金額 (B) 30 日分	薬剤名	金額(A) 30 日分	(A-B)
ARB	36,729 円	→ エナラプリルマレイン酸塩 の後発品	7,938 円	28,791 円 (78.4%削減)
ARB 以外の降圧薬	14,131.5 円	→ 同成分の後発品	5,479.5 円	8,652 円 (61.2%削減)
合計	50,860.5 円	→ 合計	13,417.5 円	37,443 円 (73.6%削減)



#### 第4節 考察

薬剤師による血圧および脈拍数の測定の結果、ARB から ACEI への変更では、2名の対象者の収縮期血圧が有意 (t 検定  $p < 0.05$ ) に上昇し、4名の対象者で収縮期血圧の上昇傾向がみられた。今回作成した ARB からエナラプリルマレイン酸塩の後発品への用量変更案は、ARB のエナラプリルマレイン酸塩を対象とした二重盲検群間比較試験をもとに、降圧効果の同等な服用量で作成した。そのため、薬剤変更前後で血圧の有意な変化はみられないと思われたが、今回の結果からは、ACEI の降圧効果が劣っている印象を受けた。この結果をもとに、医師と今後の対象者の服用薬について協議をしたが、効果の判定には、より長期の観察が必要であると判断し、経過観察となった。今回の結果から、降圧薬の同成分へ後発品の変更では、血圧のモニタリングの必要性はあまり高くないが、ARB から ACEI のように異なる成分へ変更した場合のモニターは重要であると思われた。

副作用モニタリングは、空咳に重点をおいて実施した。ACEI による空咳の発生頻度は質問方法により異なることが知られており、清水らは ACEI の空咳の実態を把握するために ACEI 服用患者に「何かかわったことはありませんか？」と尋ね、発現率が 26.1%であったと報告している<sup>61)</sup>。この問いかけだけでは、高齢者に空咳の症状の有無を正確に把握するのは困難であると考え、また、副作用の発現頻度を過小評価しないために、より具体的な問いかけをした。その結果、一時的に喉の違和感や発疹を訴える対象者がいたが、1週間に2回の症状の聞き取りを継続することで、2週間以内に消失が確認できた。薬剤を変更した場合、対象者の訴える症状が一時的なものであり、薬剤の中止や変更が不要なのか、あるいは、薬剤の中止を検討すべきであるかの判断は、副作用を把握し

ている薬剤師による継続的なモニターが重要であると思われた。

薬剤師がバイタルサインを取得することで、安価な医薬品に変更しても安全な医療を実現することができた。医薬品の効果、副作用および患者の状態を確認した上で医師と治療方針を協議するため、服用薬の増減や食事療法など、患者にとって有益な提案をすることができた。フィジカルアセスメントを実施して、情報を医師にフィードバックするということは、医薬品の適正使用のサイクル中の「効果や副作用が評価され、処方にフィードバックされる」の部分である。医薬品の適正使用において最も重要な部分であるにも関わらず、薬剤師が関与してこなかった箇所である。本研究で、薬剤師が臨床において貢献する姿を示すことができた。

## 第5節 小括

薬物治療の効果および副作用を評価するために、必要な情報を薬剤師自らバイタルサインの取得により収集し、フィジカルアセスメントを実施することで、薬剤師の医療への貢献度を高め、さらなる情報リテラシーの向上が期待できる。

## 総括

日本薬剤師会および日本病院薬剤師会は、「顔のみえる薬剤師」をスローガンに掲げて活動を展開している。この活動は、薬剤師という職業の国民に対する存在価値の低さを薬剤師自身が自覚していることのあらわれでもある。「顔の見えない」原因の一つは、情報リテラシー不足により、患者および医療に必要な情報をクリエイトし提供できないためである。そのため、本研究では、薬剤師の情報リテラシーを向上させるための方策を検討し提案した。

第1章では、薬剤師法第25条の2施行以後、漫然と患者に提供していた初期症状について、情報の提供価値を事後確率および非特異的初期症状発現率により定量化し、有用性を評価するための方法論および結果を示すことができた。今後、これらの方法論を駆使して情報を評価することが、薬剤師の情報リテラシーの向上につながり、ひいては、患者に有益な情報のみを取捨選択して提供することになる。

第2章において、炎症状態でのBBB機能低下時に、OPおよびOCの脳内濃度が非炎症時と比較して有意に増加することを明らかにした。このことは、炎症時にBBB機能の低下しやすい患児は、OP服用時に異常行動を起こしやすいことを示唆するものであり、過去の服用薬の反応から異常行動の起こりやすさが推測可能であることを示した。薬剤師が情報リテラシーを向上させ、薬歴を活用してOPの異常行動を予測することができれば、患者の不利益を回避することができる。すなわち、本研究は、薬歴を活用した中枢性副作用のモニター薬物検索に関する臨床研究の足がかりを提供するものである。

第3章では、HLAと副作用およびHLAと体質の相関を示唆する報告からヒントを得て、既存の副作用症例報告などに体質の記載があれば、体質と副作用

の関係を解析できるのではないかと考え調査した。しかし、現在の医学研究では体質と副作用を関連づける概念はなく、薬剤師による新たな副作用予測のフィールドの存在の可能性を示した。

第4章において、SJS発症患者と未発症者の体質を比較することにより、SJS発症患者に特異的な体質を見いだすことができた。このことは、患者の体質と服用後の情報を薬歴に記載し、収集・解析することで、体質を利用した副作用予測の可能性を示唆するものであり、薬剤師の情報リテラシーの向上の具体策と成果を提示することができた。

第5章では、薬剤師の処方介入前後でのバイタルサインの取得およびフィジカルアセスメントにより、薬効評価、副作用のモニターおよび医療費削減のアウトカムが得られることを示した。本研究は、薬剤師が医薬品の適正使用に必要な情報を自ら収集・評価することで、さらなる臨床的貢献が可能であることを意味するものである。

以上、本研究は、薬剤師の情報リテラシーの向上に寄与するものであり、医療で薬剤師が必要とされるために極めて有用な情報を提供すると思われる。

## 謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究に際し際して終始懇切丁寧なご指導ならびにご鞭撻を賜りました城西大学大学院薬学研究科 薬剤作用解析学教授  
小林大介 先生に深甚なる謝意を表します。

また、本研究の遂行にあたり、終始有益なご指導、ご助言を賜りました  
城西大学 齋藤侑也前招聘教授に深謝の意を表します。

さらに、本研究にご協力いただきました鶴ヶ島ケアホーム小川郁男理事長、  
柴田美帆施設長に心から感謝の意を表します。

また、本論文の作成にあたり、ご指導ならびにご校閲とご教授を賜りました  
副査 城西大学大学院薬学研究科教授 杉林 堅次 先生、  
副査 城西大学大学院薬学研究科教授 工藤 なをみ 先生に御礼申し上げます。

最後に、本研究に際し、ご協力いただきました城西大学薬学研究科 旧医薬  
品情報学講座 大学院修士を始めとする関係諸氏に心から感謝いたします。

## 主論文目録

本学位論文内容は、下記の論文発表による。

1. Shigeru Oshima, Ai Oda, Eiichi Nemoto, Akira Dobashi, Daisuke Kobayashi, Yukiya Saitoh, Akira Shirahata. The present situations and problems on description of the constitution in pharmaceutical interview sheets and side effect literature. Japanese Journal of Drug Informatics.11:66-75,2009
2. Shigeru Oshima, Eiichi Nemoto, Mika Kuramochi, Yukiya Saitoh and Daisuke Kobayashi. Penetration of oseltamivir and its active metabolite into the brain after lipopolysaccharide-induced inflammation in mice. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 61:1397-1400,2009
3. Shigeru Oshima, Yukiko Hatori, Seiichi Honma, Katsutoshi Terasawa, Yukiya Saitoh, Daisuke Kobayashi. Analysis of Body Constitution of Fifty-two Patients with Stevens-Johnson Syndrome (SJS) Using Kampo Medical Questionnaires: Prediction of SJS based on Body Constitution Using Decision Tree, Yakugaku Zasshi, 131:745-756,2011
4. Shigeru Ohshima, Ai Oda<sup>1</sup>, Taeko Yoshida, Shoko Kodaira, Miho Shibata<sup>4</sup>, Ikuo Ogawa, Yasunori Ohono, Keiji Yamamoto, Akira Shirahata, Daisuke Kobayashi, Pharmacist Intervention Involving Physical Assessment in Reviewing Prescriptions for Antihypertensive Medication. The Journal of Community Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 3:39-44,2011
5. Shigeru Oshima, Mayuko Ieda, Midori Yamamoto, Daisuke Kobayashi, Quantitative evaluation of information about adverse drug reactions using likelihood ratio, posterior probability and incidence of nonspecific initial symptoms, Yakugaku Zasshi, (submitted)

## 引用文献

1. 伊賀立二,薬局,49,13-24 (1998).
2. 三輪亮寿,薬局,49,26-31 (1998).
3. 土屋文人,薬局,49,1976-1982 (1998).
4. 厚生省薬務局 : 「21 世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」最終報告,1993.
5. 日本病院薬剤師会編,重大な副作用回避のための服薬指導情報集,じほう,pp3-8(1997).
6. 三輪亮寿,月刊薬事,1669-1683(1999).
7. 中外製薬,緊急安全性情報-タミフル服用後の異常行動について-,1997 年 3 月
8. Lanctôt KL., Naranjo CA., Clin Pharmacol Ther, 58, 692-698 (1995).
9. Grimes DA., Schulz KF., Lancet, 365, 1500-1505 (2005).
10. Izumi Y., Tokuda K., O'dell KA., Zorumski CF., Narahashi T., Neurosci. Lett., 426, 54-58 (2007).
11. Usami A., Sasaki T., Satoh N., Akiba T., Yokoshima S., Fukuyama T., Yamatsugu K., Kanai M., Shibasaki M., Matsuki N., Ikegaya Y., J. Pharmacol. Sci., 106, 659-662 (2008).
12. 中外製薬株式会社作成資料,リン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ 平成 20 年 6 月 19 日
13. Chung WH., Hung SI., Hong HS., Hsieh MS., Yang LC., Ho HC., Wu JY., Chen YT., Nature, 428, 486 (2004).
14. Chen S., Lv F., Gao J., Lin J., Liu Z., Fu Y., Liu Y., Lin B., Xie Y., Ren X., Xu Y., Fan X., Xu A., J Altern Complement Med, 13, 231-239 (2007).
15. Fries JF., Loftus EF., CA Cancer J Clin., 29, 316-318 (1979).



16. Myers MG., Cairns JA., Singer J., Clin Pharmacol Ther, 42, 250-253 (1987).
17. 厚生省薬務局審査課長通知「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」、薬審第 227 号(1995).
18. Ministry of Health and Welfare, Yakusin dai 335gou, 1 May (1996).
19. Ministry of Health, Labour and Welfare:<[http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html)>5 February,2010
20. Schmitz VD., Foss JF., Clin.Pharmacol. Ther., 83, 809-811 (2008).
21. Aitken AE, Richardson TA, Morgan ET., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 46, 123-149 (2006).
22. Morgan ET, Goralski KB, Piquette-Miller M, Renton KW, Robertson GR, Chaluvadi MR, Charles KA, Clarke SJ, Kacevska M, Liddle C, Richardson TA, Sharma R, Sinal CJ., Drug Metab. Dispos., 36, 205-216 (2008).
23. Chen Y, Mizuguchi H, Yao D, Ide M, Kuroda Y, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Yamaguchi M, Kinoshita M, Kido H., FEBS Lett., 579, 2040-2044 (2005).
24. Yao D, Mizuguchi H, Yamaguchi M, Yamada H, Chida J, Shikata K, Kido H., Hum. Mutat., 29, 718-727 (2008) .
25. Kido H, Yao D, Le Trong Q, Tsukane M, Chida J., Nippon Rinsho., 64, 1879-1886 (2006).
20. Xaio H., Banks WA., Niehoff ML., Morley JE., Brain Res., 896, 36-42 (2001).
21. Veszelka S., Urbányi Z., Pázmány T., Németh L., Obál I., Dung NT., Abrahám CS., Szabó G., Deli MA., Neurosci. Lett., 352, 57-60 (2003).
22. Rosenberg GA., Estrada EY., Mobashery S., Brain Res., 1133, 186-192 (2007).
23. Vorbrodts AW., Dobrogowska DH., Kozłowski PB., Rabe A., Tarnawski M., Lee MH., J. Neurocytol., 34, 435-446 (2005).

24. Morimoto K., Nakakariya M., Shirasaka Y., Kakinuma C., Fujita T., Tamai I., Ogihara T.,  
Drug Metab. Dispos., 36, 6-9 (2008).
25. Lake BG., Preparation and characterisation of microsomal fractions for studies of xenobiotic  
metabolism. In: Snell K, Mullock B, eds. *Biochemical Toxicology: a Practical Approach*.  
Oxford: IRL Press, 189-215 (1987).
26. Rudaya AY., Steiner AA., Robbins JR., Dragic AS., Romanovsky AA., Am. J. Physiol.  
Regul. Integr. Comp. Physiol., 289, 1244-1252 (2005).
27. 中外製薬株式会社, タミフル®カプセルインタビューフォーム, 改訂第 24 版, p52  
(2010).
28. Ose A., Kusahara H., Yamatsugu K., Kanai M., Shibasaki M., Fujita T., Yamamoto A.,  
Sugiyama Y., Drug Metab. Dispos., 36, 427-434 (2008).
29. Kumpulainen E., Kokki H., Halonen T., Heikkinen M., Savolainen J., Laisalmi M.,  
Pediatrics., 119, 766-771 (2007).
30. FDA News Carbamazepine Prescribing Information to Include Recommendation of Genetic  
Test for Patients with Asian Ancestry:  
<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2007/new01755.html> (accessesed on September 10,  
2008) .
31. 小林大介,久津間信明,中山恵ら, 医療薬学, 28, 571-575 (2002).
32. 日本病院薬剤師会編. 重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1~4.じほう,  
1997-2001.
32. 日本医薬情報センター. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第1集.日本医薬情報セ  
ンター. 2007.
33. Oshima S., Oda A., Nemoto E., Dobashi A., Kobayashi D., Saito Y., Shirahata A.,  
Jpn.J Drug Inform,11,66-75 (2009).

34. Ministry of Health, Labour and Welfare:<[http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html)>5 February,2010
35. Roujeau JC., Kelly JP., Naldi L., Rzany B., Stern RS., Anderson T., Auquier A, Bastuji-Garin S., Correia O., Locati F.,Mockenhaupt M., Paoletti C., Shapiro S.,Shear N., Erwin Schöpf E., and David W. Kaufman DW.,N Engl J Med,333,1600-1607 (1995).
36. Hayakawa Y.,Ohtsu F.,Yano R.,Miwa I.,Inagaki K., Jpn.J.Pharm.Health Care Sci,32,183-189 (2006).
37. Katahira K.,Komatu Y., Jpn.J Drug Inform.,5,141-144 (2003).
38. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein P, Bagot M, Roujeau JC., J Allergy Clin Immunol, 114,1209-1215 (2004).
39. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, Bagot M, Lyonnet L, Michel L, Boumsell L, Bensussan A, Roujeau JC., J Invest Dermatol.,123,850-855 (2004).
40. Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare, Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information, No.261, p.3 , September 2009
41. Terasawa K.,” Syoureikaramanabu Wakanshinryougaku”2nd ed.,Igakush,Tokyo, (1998).
42. Fransson E., Knutsson A., Westerholm P., Alfredsson L., J Clin Epidemiol, 61,840-7 (2008).
43. 厚生労働省：国民医療費、人口一人当たり国民医療費及び対国民所得比率の年次推移：  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/07/toukei1.html>
44. 厚生労働省；年齢階級別国民医療費，“平成 20 年 人口動態統計”：  
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001057781>.
45. 前田謙二，薬学雑誌，129：631-645 (2009).
46. Al Khalaf MM., Thalib L., Doi Suhail A.R., Am J Cardiovasc Drugs, 9, 29-43 (2009).

47. Arai T., Sekizawa K., Ohru T., Fujiwara H., Yoshimi N., Matsuoka H., Sasaki H.,  
Neurology, 64: 573-574 (2005).
48. U.S. Department of Veterans Affairs : Drug class review :  
<http://www.pbm.va.gov/PBM/reviews.htm>
49. 吉永馨, 飯村攻, 阿部圭志, 猿田享男, 矢崎義男, 荒川正昭, 矢崎義雄, 石井當雄,  
水野康, 荻原俊男, 武田忠直, 荒川規矩男, 柗山幸志郎, 中島光好, 医学のあゆみ,  
172 : 785-823 (1995).
50. 吉永馨, 飯村攻, 阿部圭志, 猿田享男, 荒川正昭, 矢崎義雄, 荻原俊男, 日和田邦男,  
荒川規矩男, 柗山幸志郎, 中島光好, 臨床医薬, 14 : 2355-2404 (1998).
51. 荒川規矩男, 柗山幸志郎, 荻原俊男, 飯村攻, 阿部圭志, 猿田享男, 石井當雄, 日和田邦男, 藤島正敏, 佐久間昭, 臨床医薬, 14 : 871-918 (1998) .
52. 荒川規矩男, 阿部圭志, 猿田享男, 矢崎義雄, 石井當男, 荻原俊男, 日和田邦男, 江藤胤尚, 柗山幸志郎, 飯村攻, 中島光好, Jpn Pharmacol Ther, 30 : 639-660 (2002).
53. 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 : ミカルデイス添付文書, 第 8 版, 2009 年 7 月.
54. ノバルティス ファーマ株式会社 : デジオバン添付文書, 第 11 版, 2008 年 11 月.
55. 武田薬品工業株式会社 : ブロプレス添付文書, 第 17 版, 2008 年 8 月.
56. 万有製薬株式会社 : ニューロタン添付文書, 第 19 版, 2009 年 7 月.
57. 日医工株式会社 : レニベーゼ添付文書, 第 10 版, 2008 年 8 月.
58. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会, 高血圧治療ガイドライン 2009,  
日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編, 東京, ライフサイエンス出版, 71-78 (2009),
59. 山本美紀, 岩元純, 日本看護技術会誌, 7 : 59-67 (2008).

60. 後藤伸之,白波瀬正樹,八田寿夫,政田幹夫,李鐘大,坪川明義,清水寛正,上田孝典,中村徹,北澤式文, 臨床薬理, 27 : 725-730 (1996).
61. 清水幸子,小西廣己,佐々木恭子,千葉幹夫,蓑内徳蔵,山路昭, 医療薬学, 27 : 605-609 (2001).

本学論文の審査は、城西大学薬学部大学院薬学科研究科で指名された下記の審査委員により行われた。

主査 城西大学薬学部教授（薬学研究科） 薬学博士 小林 大介

副査 城西大学薬学部教授（薬学研究科） 薬学博士 杉林 堅次

副査 城西大学薬学部教授（薬学研究科） 薬学博士 工藤 なをみ