

## 副作用情報提供支援プログラムの構築

遠藤敏成<sup>†1,2</sup>, 久津間信明<sup>†3</sup>, 小林大介<sup>†1</sup>, 沼尻幸彦<sup>†1</sup>, 上田秀雄<sup>†1</sup>,  
駒田富佐夫<sup>†4</sup>, 齋藤侑也<sup>†4</sup>, 森本雍憲<sup>\*†1</sup>

城西大学薬学部病院薬剤学講座<sup>†1</sup>

東日本メディコム株式会社<sup>†2</sup>

株式会社あさひ調剤<sup>†3</sup>

城西大学薬学部医薬品情報学講座<sup>†4</sup>

## Development of a Computer Aided Information System to Provide Information of Adverse Effects to the Patient

Toshinari Endo<sup>†1,2</sup>, Nobuaki Kutsuma<sup>†3</sup>, Daisuke Kobayashi<sup>†1</sup>, Sachihiko Numajiri<sup>†1</sup>,  
Hideo Ueda<sup>†1</sup>, Fusao Komada<sup>†4</sup>, Yukiya Saitoh<sup>†4</sup> and Yasunori Morimoto<sup>\*†1</sup>

Department of Hospital Pharmacy<sup>†1</sup> and Department of Drug Informatics<sup>†4</sup>,

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University

Higashinohon-medicom Co., Ltd.<sup>†2</sup>

Asahi-chozai Co., Ltd.<sup>†3</sup>

[ Received February 5, 2002 ]  
[ Accepted September 15, 2002 ]

When a pharmacist informs a patient of premonitory symptoms to prevent any adverse effects of each prescribed medicine, such instructions are often to complicated to be understood by the patients, mainly due to the fact that numerous medicines have a wide range of adverse effects, and furthermore, an such adverse effects have many premonitory symptoms. We attempted to make a computer aided adverse effect informing program to assist pharmacists. This program arranges the symptoms according to their order of importance, and gives the probable information of adverse effect, which is not mentioned in the package leaflet. The most frequent and common premonitory symptoms of adverse effect were suggested to be fever and fatigue as a result of running the program when many individual patient prescription data were inputted.

The incorporation of this program into the computer system that manages the patient's medicine history will be useful for pharmacists to inform patients of understandable premonitory symptoms and to monitor any potential adverse effect.

**Keywords** — adverse effect, information, computer aided system, premonitory symptoms

### 緒 言

重大な副作用の初期症状を患者に提供し、副作用被害

を最小限に抑えることが現行の服薬指導に期待される一つの側面である。しかし、通常の処方では多剤併用であり、医薬品間で副作用が重複し、さらには、副作用間で初期

<sup>†1,4</sup> 埼玉県坂戸市けやき台1-1; 1-1, Keyakidai, Sakado-shi, Saitama, 350-0290 Japan

<sup>†2</sup> 埼玉県行田市斎条128; 128, Saijo, Gyoda-shi, Saitama, 361-0005 Japan

<sup>†3</sup> さいたま市東大成町1-626-1; 1-626-1, Higashionaru-cho, Saitama-shi, 330-0037 Japan

症状の重複することが多いにもかかわらず、患者への情報提供は単に医薬品ごとに初期症状を羅列したものがほとんどである。この方法で副作用の情報提供を行うことは患者にとって、非常にわかり難い。すなわち、注意しなければならない副作用や初期症状を処方全体でひとまとめにして情報提供する方法が必要である。また、医薬品の添付文書は日々改訂され、新たな副作用が追加されていることを考えると、添付文書に記載された副作用に関する情報提供のみならず、医薬品によっては、追加されやすい副作用を予測して情報提供することにより、副作用回避効果が上がるかもしれない<sup>1)</sup>。さらには、多くの処方せんを解析することができれば、多剤併用時に注意すべき共通の初期症状が浮かびあがるかもしれない。そこで、これらのことを同時に満足させることを目的に、副作用情報提供支援プログラムの構築を試みた。また、実際の診療報酬明細データを入力して、重複の多い初期症状を検討した。

## 方 法

### 1. マスターファイルの作成

#### 1) 医薬品マスターの作成

医薬品の薬価基準収載コード12桁のうち、上位7桁を医薬品コードとし、著者らの薬局で用いられる1,476成分の医薬品を登録した。

#### 2) 副作用マスターの作成

2001年4月現在の医薬品添付文書情報より、重大な副作用の項目を抽出し、コンピュータに入力した。この際、抽出した重大な副作用は製薬メーカーにより表現が異なるためICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)に記載されている基本語(Preferred Terms: PT)に置き換え、統一化を図る<sup>2,3)</sup>とともに、副作用コードを付加した。統一化の代表的な例をあげると、添付文書に重大な副作用として記載されているショック、中毒性表皮壊死症、肝機能障害、間質性肺炎、PIE症候群をMedDRA/JのPTで表記すると、それぞれ急性循環不全、表皮壊死融解症、肝機能異常NOS、肺炎NOS、間質性肺気腫症候群となる。また、MedDRA/JではPTとともに「NEC(not elsewhere classified)」,「NOS(not otherwise specified)」という略語が使用される場合があるが、それぞれ「他に分類されない」,「他に特定されない」を意味している。なお、本論文で用いた変換テーブルは、前報<sup>4)</sup>と同様のものを使用した。

#### 3) 初期症状マスターの作成

重大な副作用の初期症状をコンピュータに入力し、初期症状コードを付加した。入力の際、それぞれの副作用が持つ初期症状は「重大な副作用回避のための服薬指導

情報集1~3(日本病院薬剤師会編:薬業時報社,1997年~1999年)」、「薬剤情報提供ハンドブック(藤田敏郎監修:南江堂,1998年)」、「薬の重大な副作用がわかる本(高橋隆一監修:ミクス,1998年)」、「主要症候のチャート式診断(名尾良憲編著:金芳堂,1991年)」、「メルクマニュアル第17版日本語版(福島雅典総監修:日経BP社,1999年)」を参考にして対応させた。また、患者向けにわかりやすい言葉で服薬指導できるように上述の書籍を参考にさらに平易な言葉におきかえたもの(患者向け服薬指導文)を作成した。

### 2. プログラムの作成

上記のマスターファイルをもとに副作用情報提供支援プログラムをMicrosoft® Access 2000で作成した。本プログラムのフローチャートと各マスターの構造、リレーションシップをそれぞれ図1,表1,図2に示すとともに、プログラムの実行例を図3および図4に示した。

プログラムの概要は以下のとおりである。

#### 1) 重大な副作用と初期症状の表示

処方医薬品を入力することにより(図3の①),それらの添付文書に記載されている重大な副作用と初期症状が重複数の多い順に表示される(図3の②,③)。例えば、フルイトラン®錠2mgとツムラ黄連解毒湯エキス顆粒(医療用)が処方された場合、フルイトラン®錠2mgには重大な副作用として肺炎NOS,肺水腫NOS,再生不良性貧血が、ツムラ黄連解毒湯エキス顆粒(医療用)には肺炎NOSが添付文書に記載されているため、画面には図3の②のように表示される。また、初期症状については表2のようにまとめられ、例えば呼吸困難の場合であれば、フルイトラン錠®2mg(成分:トリクロルメチアジド)の添付文書に記載されている重大な副作用である肺炎NOSと肺水腫NOS,ツムラ黄連解毒湯エキス顆粒(医療用)(同:オウゴン/オウレン/サンシシ/オウバク)の添付文書に記載されている肺炎NOSにみられるため、初期症状の重複数は3件となる。なお、画面上の初期症状をダブルクリックすると対応する重大な副作用が、副作用をダブルクリックするとそれを発現する医薬品がポップアップウィンドウ(図5)で表示されるようになっている。

#### 2) 一般的な初期症状の表示

医薬品の使用により重大な副作用が出現する場合、医薬品の種類とは関係なく共通の初期症状を示すことはないかと考え、これを「一般的な初期症状」と位置付けた。多数の処方を入力した際に、初期症状として頻出するものがあれば、図3の④のウィンドウに設定することが可能である。なお、本ウィンドウにこれらの初期症状

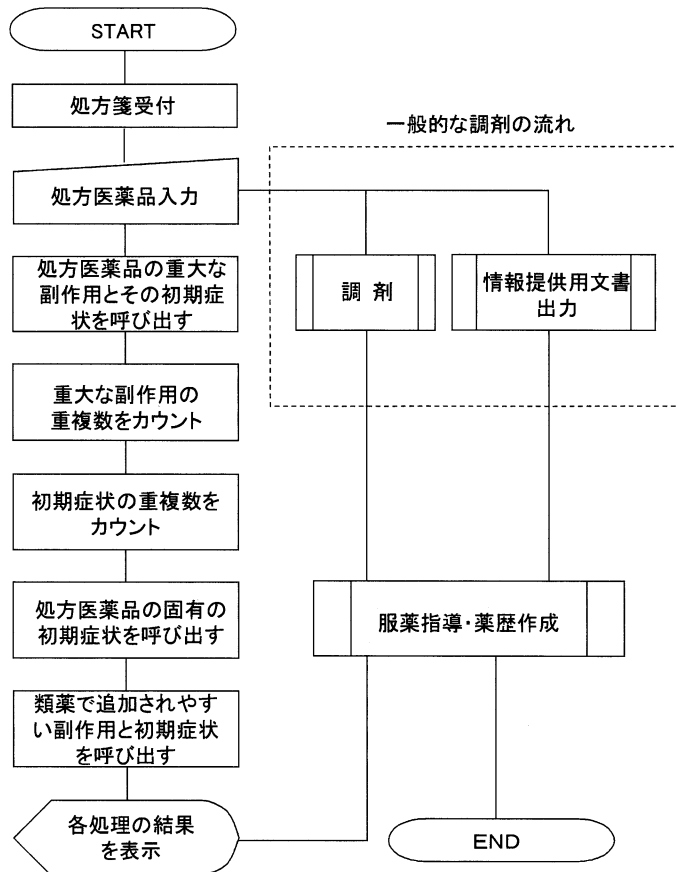


図1. プログラムのフローチャート

表1. 各マスターの構造

テーブル名	フィールド名	データ型	フィールドサイズ
医薬品マスター	処方薬	テキスト型	50バイト
	薬効コード	テキスト型	7バイト
対応テーブル	薬効コード	テキスト型	50バイト
	副作用コード	テキスト型	7バイト
	副作用頻度	倍精度浮動 小数点型	8バイト
	症状コード	長整数型	7バイト
	症状頻度	倍精度浮動 小数点型	8バイト
副作用マスター	副作用コード	テキスト型	7バイト
	副作用名	テキスト型	50バイト
初期症状マスター	初期症状コード	テキスト型	7バイト
	初期症状	テキスト型	50バイト
	患者向け服薬指導文	テキスト型	50バイト

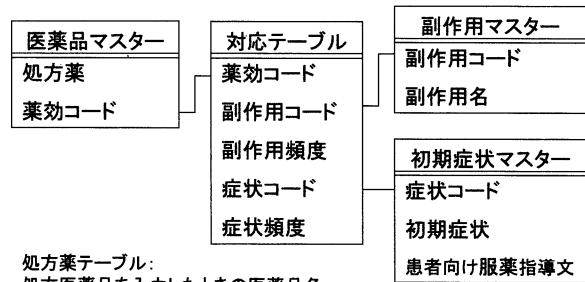


図2. 副作用情報提供支援プログラムの各テーブルとリレーションシップ

を設定すると、図3の③に示される初期症状からは除外されるしくみとした。

3) 固有の初期症状の表示

本プログラムは初期症状の重複数が多い順に表示されるため、ジゴキシン毒性（ジギタリス中毒）の初期症状である“黄視・緑視”などのような他の副作用にはみられない固有の初期症状は重複数が“1”となり、低いラ

ンクでの表示になってしまう。この場合、副作用に固有な症状であるにもかかわらず、見逃されてしまう可能性があるために、このような初期症状は別枠で表示される（図4の①）。副作用に固有の初期症状はジゴキシン毒性の“黄視・緑視”の他に剥脱性皮膚炎NOS（紅皮症）の“落屑”，全身性エリテマトーデス（SLE様症状）の“蝶形紅斑”などがある。

副作用服薬指導支援PG

処方薬選択  
ツムラ黄連解毒湯エキス顆粒  
決定 全削除

重大な副作用(重複順)  
肺炎NOS 重複数 2  
肺水腫NOS 1  
再生不良性貧血 1

初期症状(重複数順)  
呼吸困難 患者向け服薬指導文 呼吸が苦しくなる 重複数 3  
発熱 熱がでる 3  
乾性咳嗽 から咳が出る 2  
咽頭痛 のどの痛み 1  
咳 咳が出る 1  
顔面蒼白 顔色がわるい 1  
倦怠感 体がだるい 1  
めまい めまいがする 1  
歯肉出血 歯ぐきから血が出る 1  
痰 痰が出る 1  
点状出血 手足に赤い点ができる 1  
動悸 動悸 1  
鼻血 はなち 1  
浮腫 むくみ 1  
乏尿 尿が出にくい 1  
紫斑 紫色のあざができる 1

固有の初期症状  
医薬品名 重大な副作用名 初期症状 患者向け服薬指導文  
フルイトラン錠2mg 肺水腫NOS 乏尿 尿が出にくい

一般的な初期症状  
初期症状 患者向け服薬指導文

類案で報告されている副作用  
医薬品名 重大な副作用名 初期症状 患者向け服薬指導文

症状選択 終了

NOS (not otherwise specified) : 他に特定されない

図3. プログラムの実行情例(1)

副作用服薬指導支援PG

処方薬選択  
シロキシン錠 0.25mg  
セタプリル錠 12.5mg  
ジスロマック錠250mg  
ンロン100  
酸化マグネシウム  
決定 全削除

重大な副作用(重複順)  
肺炎NOS 1  
無顆粒球症 1  
汎血球減少症 1  
天疱瘡 1  
血管神経性浮腫 1  
急性腎不全 1  
シロキシン毒性 1

初期症状(重複数順)  
発熱 熱がでる 3  
嘔吐 吐く 3  
倦怠感 体がだるい 3  
食欲不振 食欲不振 3  
動悸 動悸 2  
顔面浮腫 顔がむくむ 2  
下痢 下痢 2  
腰痛 腰痛 2  
咽頭痛 のどの痛み 2  
嘔気 吐き気 2  
黄視・緑視 物が黄色や緑色に見える 1  
関節痛 関節が痛む 1  
歯肉出血 歯ぐきから血が出る 1  
めまい めまいがする 1  
血尿 尿が赤みを帯びる 1  
呼吸困難 呼吸が苦しくなる 1  
口内炎 口内炎 1

固有の初期症状  
医薬品名 重大な副作用名 初期症状 患者向け服薬指導文  
シロキシン錠 0.25mg シロキシン毒性 黄視・緑視 物が黄色や緑色に見える  
シロキシン錠 0.25mg シロキシン毒性 不整脈 脈が乱れる  
セタプリル錠 12.5mg 血管神経性浮腫 話じづらい

類案で報告されている副作用  
医薬品名 重大な副作用名 初期症状 患者向け服薬指導文  
ジスロマック錠250mg 表皮壊死融解症 ひらん ひらんがおこる  
ジスロマック錠250mg 表皮壊死融解症 紅斑 皮膚が赤くなる  
ジスロマック錠250mg 表皮壊死融解症 水疱 水膨れができる  
ジスロマック錠250mg 表皮壊死融解症 発疹 発疹  
ジスロマック錠250mg 表皮壊死融解症 発熱 熱がでる  
ジスロマック錠250mg 偽膜性大腸炎 悪心 悪心  
ジスロマック錠250mg 偽膜性大腸炎 嘔吐 吐く  
ジスロマック錠250mg 偽膜性大腸炎 腹部膨満 お腹が張る

症状選択 終了

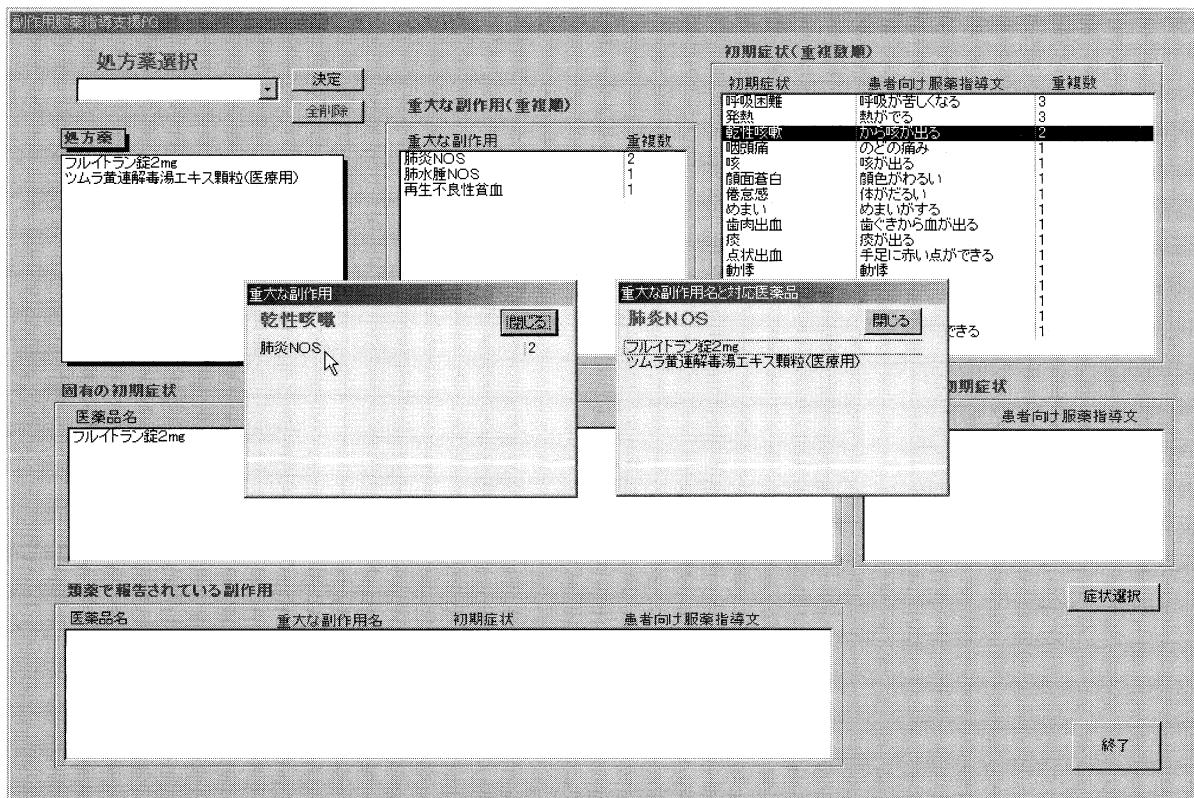
NOS (not otherwise specified) : 他に特定されない

図4. プログラムの実行情例(2)

表 2. 処方医薬品の成分、重大な副作用と初期症状の抽出例

医薬品名	フルイトラン <sup>®</sup> 錠 2mg			ツムラ黄連解毒湯 エキス顆粒 (医療用)	
成分	トリクロルメチアジド			オウゴン/オウレン /サンシシ/オウバク	
重大な副作用	肺炎NOS	肺水腫NOS	再生不良性 貧血	肺炎NOS	
初期症状					初期症状の 重複数
呼吸困難	○	○		○	3
発熱	○		○	○	3
乾性咳嗽	○			○	2
咽頭痛			○		1
咳		○			1
顔面蒼白			○		1
倦怠感			○		1
めまい			○		1
歯肉出血			○		1
痰		○			1
点状出血			○		1
動悸			○		1
鼻血			○		1
浮腫		○			1
乏尿		○			1
紫斑			○		1

NOS (not otherwise specified) : 他に特定されない



NOS (not otherwise specified) : 他に特定されない

図 5. ポップアップウィンドウ

#### 4) 副作用の予測

新薬の添付文書には薬効群によっては、ある一定の傾向をもって重大な副作用の追加がみられる<sup>9)</sup>。そのため、それらの薬効群の医薬品が処方された場合、添付文書に重大な副作用の記載がなくても、今後、添付文書に記載される可能性のある副作用として表示される機能を組み込んだ(図4の②)。具体的には、抗生物質製剤(薬効分類番号611~619)が処方された際の皮膚障害性副作用(皮膚粘膜眼症候群、表皮壊死融解症)と偽膜性大腸炎、さらには中枢神経系用薬(同111~119)が処方された際の向精神薬悪性症候群増悪(悪性症候群)と再生不良性貧血は添付文書に記載がなくても、類薬で報告されている副作用として表示される。

### 3. 一般的な初期症状の調査

多くの医薬品副作用の初期症状として発熱があり、服薬中の発熱は副作用の兆候として注意すべきとの意見がある<sup>6)</sup>。すなわち、服薬している医薬品の種類あるいは副作用の種類に関わらず、服薬中の一般的注意として与えるべき初期症状があるかもしれない。そこで、処方単位で入力したときに図3の③に表示される初期症状を集計し、表示率の高いものを調べた。方法として、処方せん7,074枚分の診療報酬明細データを用いて処方を入力し、初期症状ごとに表示された処方せん枚数を集計、次に初期症状ごとの表示率を求めた。また、図3の③に表示される初期症状のうち、上位5件までを対象として表示されたものに関して同様の操作を行い、初期症状ごとの表示率(以下、上位表示率を略す)を求めた。また、それらの症状が、どのような副作用の初期症状であるかを調査し、一般的な初期症状として登録すべき項目を検討した。ただし、入力に用いたデータは著者らの薬局40店舗の診療報酬明細データより得られた一か月分の処方せん全56,697枚の中から無作為に抽出したものであり、処方頻度の高かった薬効群は、循環器官用薬(29.1%)、消化器官用薬(22.7%)、中枢神経系用薬(14.0%)、その他の代謝性医薬品(6.0%)、呼吸器官用薬(5.9%)であった。なお、外用薬は集計から除外した。

## 結 果

本プログラムでマスター登録した重大な副作用は395項目、初期症状はのべ1,851項目であり、1つの副作用に平均4.7項目の初期症状がみられた。「一般的な初期症状」の調査結果のうち上位20項目を表3に示す。これによると、処方を入力した際に、初期症状として発熱が表示される処方せんは7,074枚中5,829枚であり、全体の82.4%にみられる。以下、倦怠感81.5%(5,767枚/7,074

枚)、食欲不振80.7%(5,712枚/7,074枚)、搔痒感79.9%(5,649枚/7,074枚)と続き、いずれの症状も非常に高い確率で初期症状が表示されることがうかがえる。しかし、重複順位が上位5件までを対象とした上位表示率になると、発熱78.1%(5,524枚/7,074枚)や倦怠感74.4%(5,266枚/7,074枚)は非常に高い確率で表示されるが、食欲不振53.7%(3,796枚/7,074枚)、搔痒感44.2%(3,130枚/7,074枚)と徐々に低下し、“めまい”では僅か12.2%(865枚/7,074枚)であった。ここで、これらの症状がどのような副作用に現れるものかを、再度、10種類の代表的な副作用<sup>6)</sup>ごとに展開してみた(表3)。その結果、発熱は腎臓、肝臓、血液、皮膚、呼吸器などの部位を障害するさまざまな副作用に共通な症状であり、同様に倦怠感もまた、腎臓、肝臓、血液などの器官を障害する副作用に共通であった。すなわち、発熱と倦怠感は処方全体でこれら副作用が重複しあい、常に上位に表示されたものと考えられる。一方、“めまい”は再生不良性貧血や汎血球減少症といった血液を障害とする副作用にしか含まれず、同種の副作用でしか重複が起こらないために上位表示率は低くなると考えられた。以上のことから、さまざまな副作用に共通な症状である発熱や倦怠感は一般的な初期症状として処方に関わらず患者に情報提供すべきであると考えられた。

## 考 察

本プログラムを用いることにより、薬剤師は重大な副作用とその初期症状を処方全体からみることが可能である。また、副作用の予測という今までにない機能を持ち合わせ、さらに、それぞれの初期症状を患者向け服薬指導文として表示することも可能なことから、これらの機能を組み込んだ新しいシステムによる服薬指導業務が期待される。具体例として、本プログラムを薬歴管理システムに組み込むことにより、調剤待ち時間の間に、患者ごとにカスタマイズされた副作用の問診表を作成し、副作用の聞き取り調査を行っていくことが可能と考えられる。そして、これにより得られた情報は薬歴の記載に非常に有用なものである。しかし、重大な副作用の発現率等については頻度不明と記載されているものも多く、現行では発現率を組み込んだシステムを運用することはできない。つまり、必ずしも上位に表示される初期症状が下位に表示されるものより起こりやすくなるとは限らないということである。ただし、将来的には、薬歴として得られた情報の疫学的調査を行うことや製薬会社のPMS等のデータを利用して、発現率のような定量的な尺度を組み込むことを考えている。それによりシステムの有用性・信頼性は向上し、より良い情報を患者に提供

表3. 初期症状表示率と代表的な副作用

症状	部位		腎臓		肝臓		血液		皮膚		呼吸器		その他		
	a (枚)	b (枚)	a/7074	b/7074	急性腎不全	肝機能異常NOS	黄疸NOS	再生不良性貧血症	汎血球減少症	無顆粒球症	皮膚粘膜眼症候群	肺炎NOS	呼吸器	アナフィラキシー様反応	急性循環不全
発熱	5,829	5,524	82.4%	78.1%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
倦怠感	5,767	5,266	81.5%	74.4%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
食欲不振	5,712	3,796	80.7%	53.7%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
搔痒感	5,649	3,130	79.9%	44.2%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
呼吸困難	5,639	3,508	79.7%	49.6%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
発疹	5,593	3,414	79.1%	48.3%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
下痢	5,429	1,719	76.7%	24.3%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
動悸	5,147	1,815	72.8%	25.7%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
黄疸	5,045	1,756	71.3%	24.8%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
めまい	4,991	865	70.6%	12.2%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
嘔吐	4,957	2,347	70.1%	33.2%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
しびれ	4,801	1,253	67.9%	17.7%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
頭痛	4,753	724	67.2%	10.2%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
顔面紅潮	4,576	811	64.7%	11.5%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
咽頭痛	4,374	465	61.8%	6.6%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
紫斑	4,324	810	61.1%	11.5%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
便秘	4,285	493	60.6%	7.0%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
鼻血	4,278	605	60.5%	8.6%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
歯肉出血	4,278	606	60.5%	8.6%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
点状出血	4,249	279	60.0%	3.9%	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

NOS(not otherwise specified) : 他に特定されない

a: 初期症状の表示される処方せん枚数  
b: 上位5件までに表示される処方せん枚数

することが可能となると考えられる。本プログラムはそれらの情報を提供するための第一歩であると考えられる。

### 引用文献

- 1) 伊賀立二, 澤田康文, “薬剤予測学入門”, じほう, 東京, 1993, pp.3-12.
- 2) 中村陽子, 倉持憲路, MedDRA の利用について, 医薬品研究, **31**, 421-426(2000).
- 3) 鈴木博道, 折井孝男, 鎌田志乃ぶ, 伊賀立二, 適応症と副作用用語集に関する国際医薬品規制用語集 (MedDRA/J) の有用性に関する調査研究, 第11回日本医療薬学会年会講演要旨集, p.166(p-221) 2001.
- 4) 遠藤敏成, 渡辺直, 後藤憲一, 久津間信明, 駒田富佐夫, 齋藤侑也, 小林大介, 森本雍憲, 多剤併用にみられる重大な副作用重複の現状, 医療薬学, **28**, 157-163(2002).
- 5) 小林大介, 久津間信明, 中山恵, 鵜近篤史, 鈴木暢之, 佐次田優子, 遠藤敏成, 上田秀雄, 沼尻幸彦, 駒田富佐夫, 齋藤侑也, 森本雍憲, 医薬品市販後に追加される重大な副作用の現状, 医療薬学, **28**, 571-575(2002).
- 6) 高橋隆一, 石本二見男, 上島国利, 塚田理康, 松本和則, “薬の副作用チェックマニュアル”, 中外医学社, 東京, 1998, pp.19-23.