

‘00.4~‘01.03 (n=700)

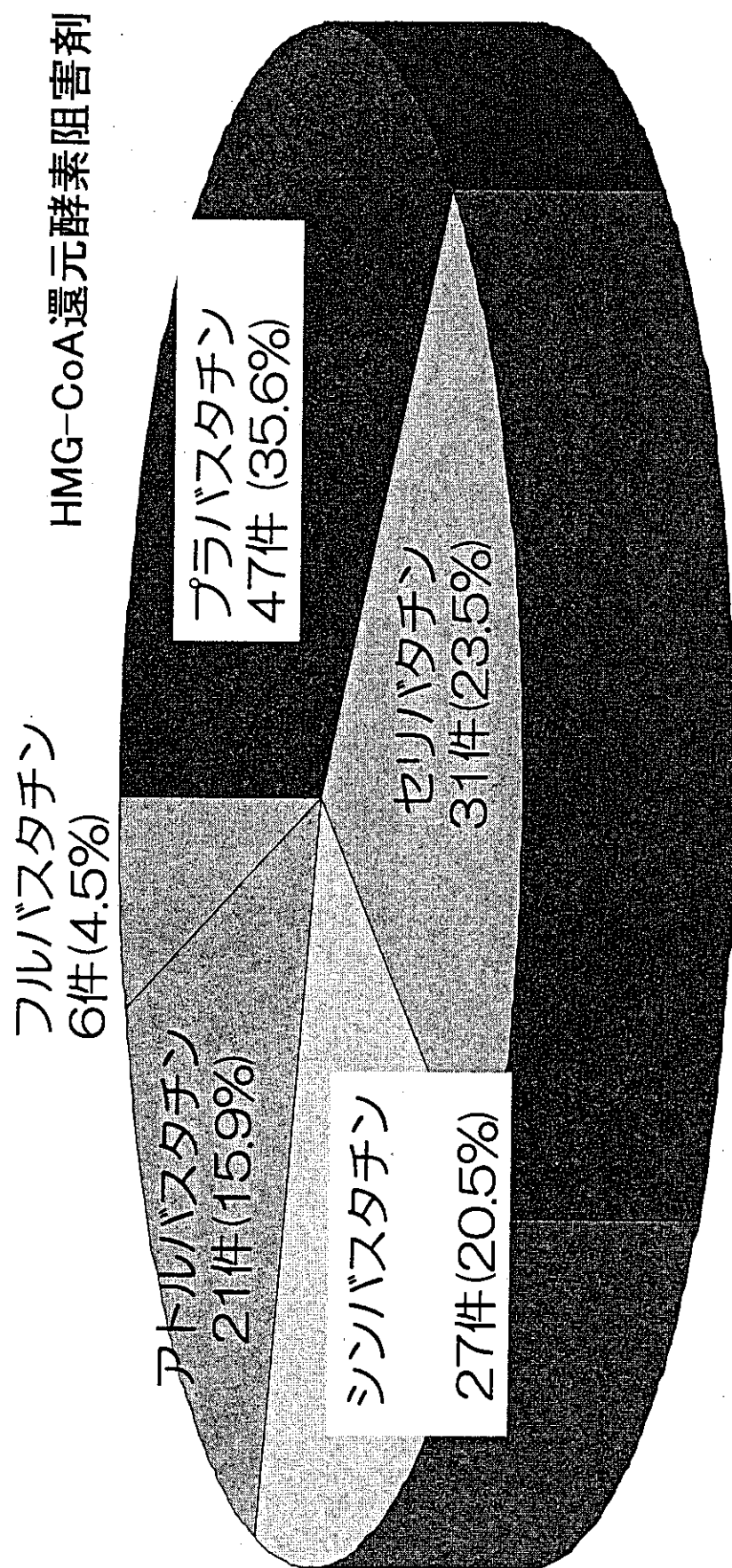
図14. 薬局からの報告の重症度分類

順位	副作用症状	件数
1	発疹	99
2	口渇	94
3	めまい感	80
3	味覚障害	80
5	ふらふら感	62

順位	副作用症状	件数
6	湿疹	60
6	浮腫	60
6	嘔気・悪心	60
9	頭痛	53
10	咳嗽	50

‘99. 4~‘01. 03 (n=2474)

図15. 薬局からの報告内容



(n=132)
 '99.4~'01.03

図16. 医薬品別報告件数

表1. HMG-CoA還元酵素阻害薬
系統別副作用

皮膚	31
消化器	34
肝臓	4
腎臓	3
骨格筋	40
精神神経系	20
血液	3
循環器	5
眼	7
その他	29
合計	176

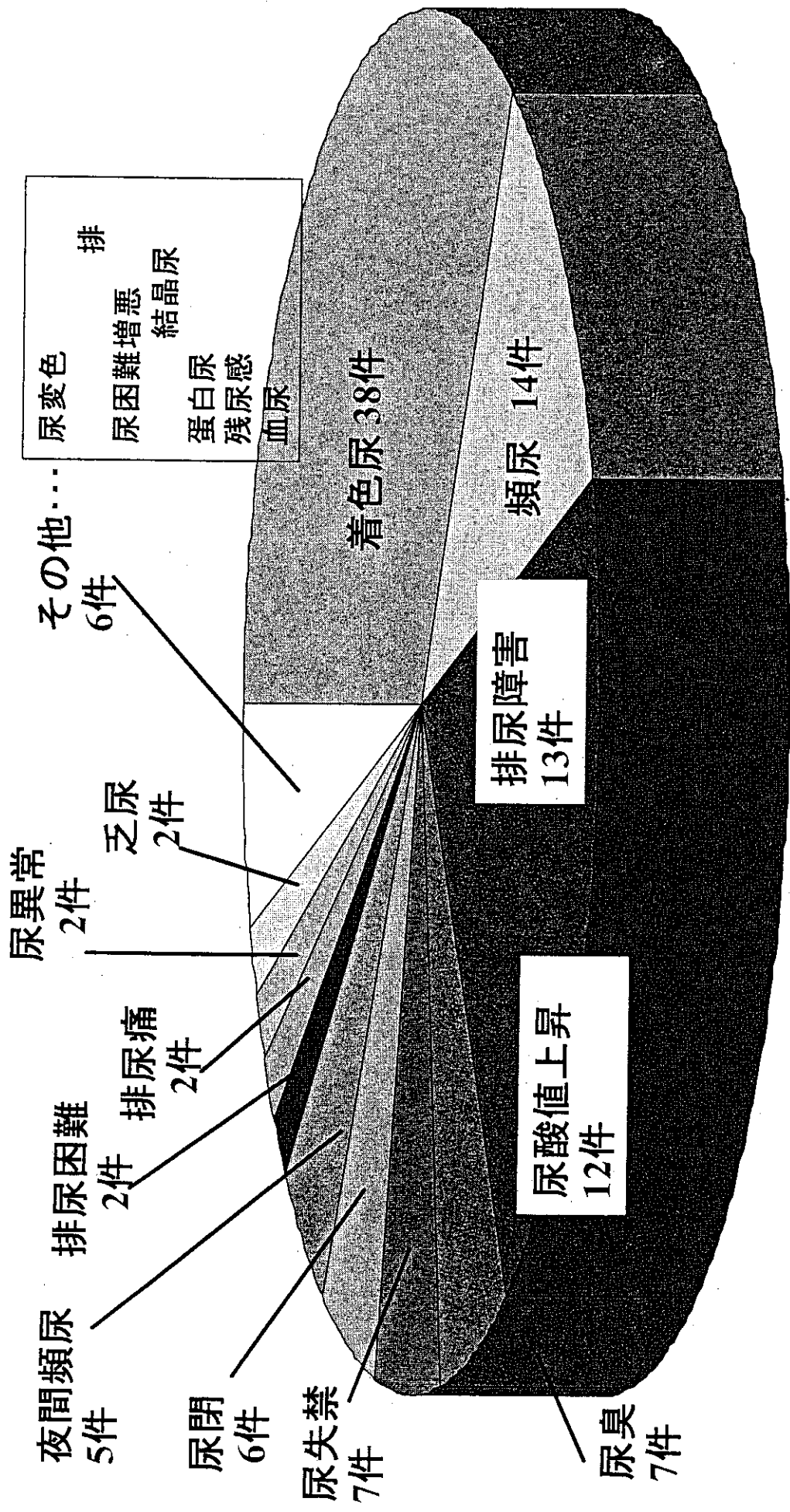


図17. 症状別報告件数 尿変化のイベント '99.4~'01.03 (n=116)

3-2. 福神株式会社を中心となったイベント収集

1) 沿革

福神株式会社では、本厚生科学研究を実施する以前の1996年8月からPMS(Post marketing severance)業務をスタートさせた。Fukujin Information Network Drug Event Monitoringの頭文字をとりFINE DEMと呼んでいる。図18のようにFINE DEMはMSが医療機関から収集する医薬品に関する3種類の情報レポートで、副作用情報(用紙の色は青、A報告と略称)、品質情報(用紙の色はピンク、Q報告と略称)有効性情報(用紙の色は黄色、E報告と略称)からなっている(図19-21)。今回、本厚生科学研究をFINE DEMの一部として実施することとした。

2) FINE DEMの特徴

福神株式会社の考え方として、FINE DEMはPMSというよりもっと幅広く「ユーザーの手許で納入した製品がどのようになっているかを知る」ことにある。

症例単位の情報収集に当たっては、FINE DEMの趣旨や仕組み、主な診断基準値と検査値などを記載した説明用携帯シートを活用している。趣旨というのは図22のようなシェーマで「先生方からご提供頂いた医薬品の副作用情報・品質情報・有効性情報は製薬企業に伝達し、副作用情報や添付文書の改訂または包装変更などの形でフィードバックされます。医薬品情報の収集を行うことにより、微力ながら医薬品の適正使用に貢献させていただきたいと考えております。」というものである。

3) FINE DEMの流れと実施体制

図23にあるようにMSは、3種類の情報レポートで医療機関から情報を収集する。それを営業所の管理薬剤師がチェックし管理部門である

PMSチームへ送付する。PMSチームは、例えば添付文書に記載されているか、記載に矛盾はないかなどをチェックして入力し、データベース化していく。現在の作業のポイントはMSとMRの連携およびPMSチームと製薬企業のPMS部門との連携である(図24)。

質の高い信頼性のある情報を報告するために用紙を3枚複写にしたり、FAXを活用したりして質と信頼性を担保するように努力している。

4) FINE DEMの実施状況

FINE DEMとして得られた直近の収集データ量は約2万枚で、その内の副作用情報は約9000枚である(図18)。そのうち、FINE DEMで解析した2000年12月までの施設別報告数をみると総合では副作用情報5割、品質情報3割、有効性情報2割であったが施設別の内訳では、開業医・診療所では副作用が55%と最も多く、一方病院と薬局では約6割が品質情報であった(図25)。このことは医薬品卸における情報収集の特性を示しているように思われる。即ち開業医・診療所では主として医師からの情報が多いため安全性情報が多く、病院・薬局(病院の院内薬局と薬局)は主として薬剤師からの情報が多いため品質情報が多くなるものと考えられるからである。このことは医薬品卸と製薬企業との役割分担を考える上でも重要な知見と考えられる。

本年度、厚生科学研究に該当するイベント報告として回収できたものは249枚。HMG-COAに関するものが215枚、尿変化に関するものが34枚であった。得られたイベントの検討については「C. 研究結果及び考察」に後述する。

図1 8 . FINE DEM: ファインデム

Fukujin Information Network Drug Event Monitoring

MSが医療機関から収集する医薬品に関する
3種類の情報レポートです。

● A: Adverse Event	有害事象情報	8678枚
● Q: Quality	品質情報	6563枚
● E: Effect	著効・有効・無効例情報	5047枚



図19. 医薬品情報レポートA (副作用)

報告日	年月日	営業部	M S 名	部長	所長	課長
調査日	年月日	営業所				
発生場所	都道府県	①医療機関名	診療科	情報提供者名	職階	
	市町村	②製造販売元名	③の名称	④の名称		
製品名	メーカー名	患者名	不明	性別	男・女	年齢
現在治療中 疾患名		身長 体重	入院・外来	妊婦	無・有(妊婦)	道・不明
投与目的		その他特記 すべき事項	・飲酒(種類 ・喫煙(具体的に 1日量)	・喫薬など()		
基礎疾患 合併症	無 有 不明(有の場合)	投与期間(日数)	/ ~ / ()	1日投与量		
併用薬	①医薬品(メーカー、投与量・投与期間) ②飲食、一般薬、その他					
主な既往症: 無・有・不明(有の場合、□にレ) <input type="checkbox"/> アレルギー性疾患 <input type="checkbox"/> 肝機能障害 <input type="checkbox"/> 腎機能障害 <input type="checkbox"/> その他()						
副作用歴等: 無・有・不明(有の場合) 医薬品等: 副作用等:						
影響を及ぼすと思われる他の診断・処置(有の場合、□にレ) <input type="checkbox"/> 放射線療法() <input type="checkbox"/> 輸血() <input type="checkbox"/> 手術 <input type="checkbox"/> 麻酔 <input type="checkbox"/> その他						
副作用 発生状況	副(発現日: 年月日)	経過	経過(薬剤投与と副作用の経過をご記入下さい。)	経過	経過	経過
	経過	経過	経過	経過	経過	経過
医師の 重篤度 判定	重篤 → その理由 死亡 障害 死亡につながるおそれ 障害につながるおそれ 治療困難(入院を要する) 相当期間の通院治療を要する その他重篤(理由:) 重篤でない → (軽微でない(中等度) 軽微(症状が軽かつ容易に治癒))					
医師の 因果関係 判定	明らかに関連あり 多分関連あり 関連ないともいえない 評価材料不足 関連なし					
情報提供 コメント						
メーカーの コメント	有・無 連絡日 月日 連絡者					
所長 コメント	回答 必要・不必要					
管理薬剤師 コメント						
O I 型 コメント	医薬情報部記入欄					
	A 1 2 3 4 B 1 2 3 4 C 1 2 3 4					
メーカー コード	副作用 コード	薬効 コード	受付印	受付印	受付印	受付印

記入不要

④提出先 営業所一医薬情報部

図20. 医薬品情報レポートQ (品質)

報告日	年月日	営業部	M S 名	部長	所長	課長
調査日	年月日	営業所				
発注場所	都道府県	①お得意様名	科名	情報提供者名	職階	
	市町村	②調剤薬局名 又は病院名	③のお得意様 コード	④のお得意様 コード		
製品名	メーカー名		発生日	年月日		
<p>内容</p> <p>特に粉末注の場合には 溶解液： (メーカー名)</p> <p style="text-align: center;">使用注射針：ディスプレイ 普通針</p> <p style="text-align: right;">使用注射針の有無：有・無</p>						
開封時異常	無・不明・有	開封後経過日数	()	年月日納入・不明		
保 管 状 態	封入後開封まで：保管場所（倉庫、薬剤部、病棟、その他（ ）, 不明）					
	温度（室温、冷蔵庫、不明） 湿度（空調あり、空調なし、不明） 光（室内散乱光、窓際散乱光、暗所、不明） 開封後：保管場所（倉庫、薬剤部、病棟、その他（ ）, 不明） 温度（室温、冷蔵庫、不明） 湿度（空調あり、空調なし、不明） 光（室内散乱光、窓際散乱光、暗所、不明）					
情報提供者コメント						
メーカーへの問い合わせ	有・無	連絡日	月 日	連絡先	対応 特になし、交換、当該商品による品質調査、原因調査	
メーカーコメント						
営業所コメント	回答 必要・不必要					
物流部コメント						
記入不要	D I 票 コメント	医薬情報部記入欄				
		A	1	2	3	4
		B	1	2	3	4
		C	1	2	3	4
メーカーコード	副作用コード	薬効コード	受付印	受付印	受付印	受付印

◎提出先 営業所一医薬情報部

図21. 医薬品情報レポートE (著効例・有効例)

報告日	年 月 日	営業部		M S 名		部長	所長	記入期間	
調査日	年 月 日	営業所							
発生場所	①医療機関名	②製造薬剤師名 又は調剤師名	受診科	情報提供者名		階層			
製品名	メーカー	患者名	不明	性	男・女	年齢	歳	ヵ月	
現在治療中疾患名	身長	体重	入院・外来	妊娠	無・有(妊娠週)	不明			
投与目的	その他特記すべき事項	・飲酒(種類)	・喫煙(具体的に)	・職業など					
基礎疾患合併症	無 有 不明(有の場合)	投与期間(日数)	/ ~ / (日)	1日投与量					
併用薬	①医薬品(メーカー、投与量・投与期間)		②飲食、一般薬、その他						
主な既往歴: 無・有・不明(有の場合、□にレ) <input type="checkbox"/> アレルギー性疾患 <input type="checkbox"/> 肝機能障害 <input type="checkbox"/> 腎機能障害 <input type="checkbox"/> その他()									
副作用等: 無・有・不明(有の場合) 医薬品等: 副作用等: <input type="checkbox"/> 放射線療法() <input type="checkbox"/> 輸血() <input type="checkbox"/> 手術 <input type="checkbox"/> 麻酔 <input type="checkbox"/> その他									
影響を及ぼすと思われる他の診断・処置(有の場合、□にレ) <input type="checkbox"/> 放射線療法() <input type="checkbox"/> 輸血() <input type="checkbox"/> 手術 <input type="checkbox"/> 麻酔 <input type="checkbox"/> その他									
従来使用薬剤(薬・投与期間)	医薬品名()		1日投与量()	投与期間 / ~ / (日)					
著効・有効	疾病改善度	<input type="checkbox"/> 著名改善(判定理由) <input type="checkbox"/> 中等度改善 <input type="checkbox"/> 軽度改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 判定不能							
	自覚症状改善度	<input type="checkbox"/> 著名改善(判定理由) <input type="checkbox"/> 中等度改善 <input type="checkbox"/> 軽度改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 判定不能							
	全般改善度	<input type="checkbox"/> 著名改善(判定理由) <input type="checkbox"/> 中等度改善 <input type="checkbox"/> 軽度改善 <input type="checkbox"/> 不変 <input type="checkbox"/> 判定不能							
症状の経過	年月日	経過 (薬剤投与後の経過をご記入下さい。)							
情報提供者コメント									
メーカーのコメント	有・無	連絡日	月 日	連絡者					
所長コメント					回答	必要・不必要			
管理薬剤師コメント									
記入不要	D I 薬 コード	副作用 コード	薬効 コード	受付印	医薬情報部記入欄				
					A	1	2	3	4
					B	1	2	3	4
					C	1	2	3	4
					受付印	受付印	受付印	受付印	

③提出先 営業所一医薬情報部

図22. FINE DEMの医薬品情報の流れ

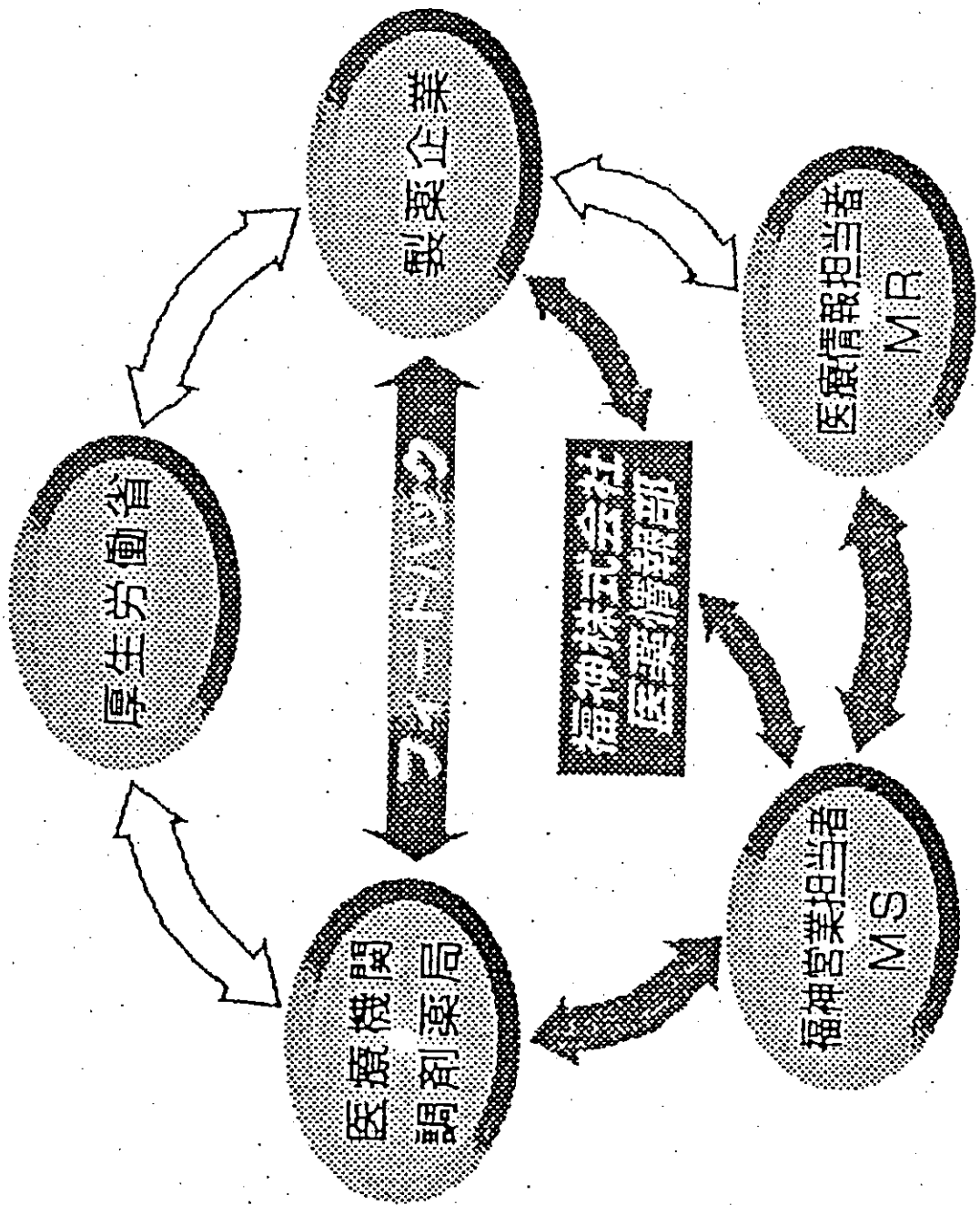


図23 . FINE DEMの流れ

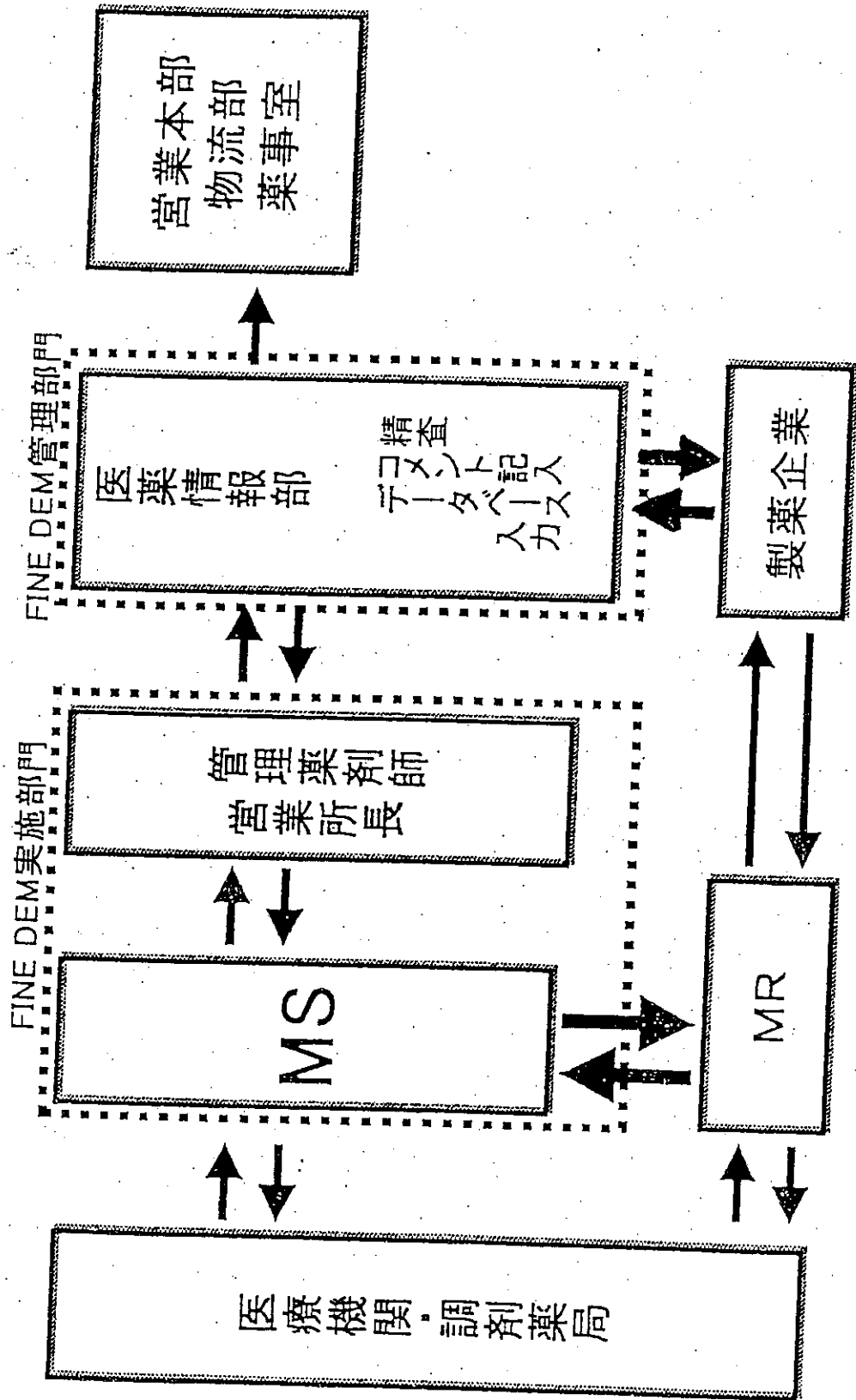


図24. FINE DEMの実施体制

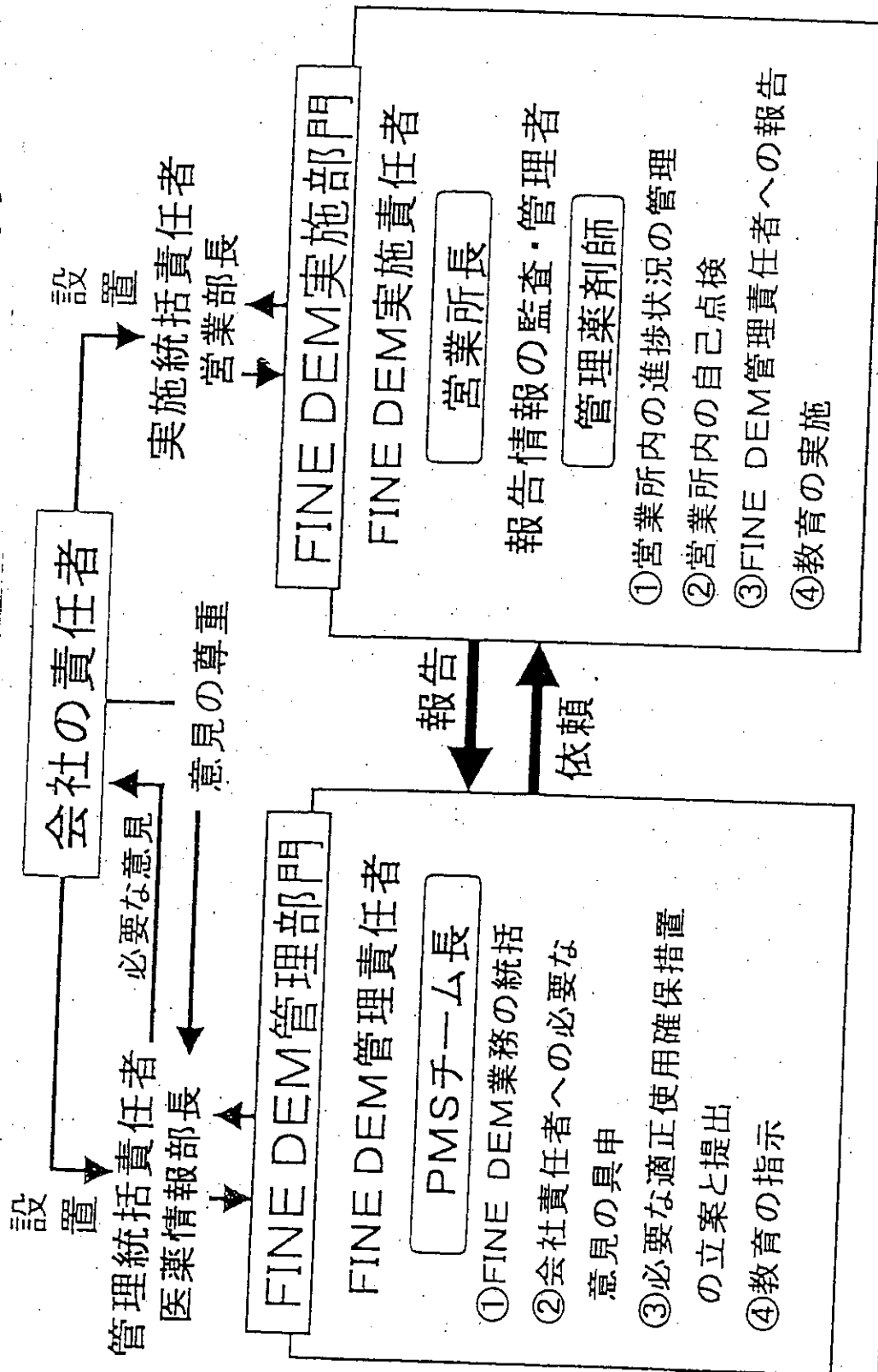
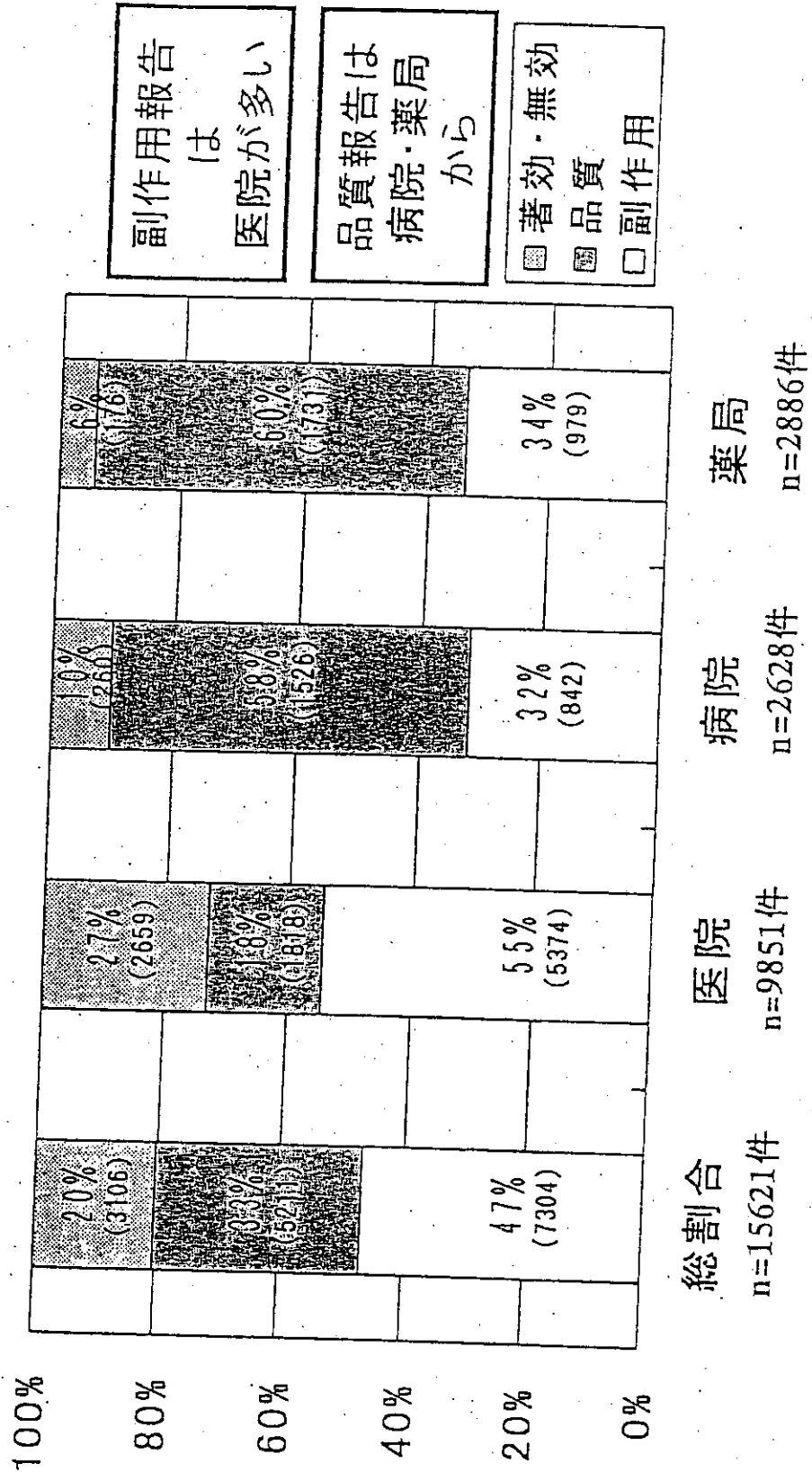


図25. FINE DEM 施設別報告数

(報告総数: 15616件 期間: 96/8月~2000/12月)



副作用報告は医院が多い

品質報告は病院・薬局から

有効・無効
 品質
 副作用

C. 研究結果及び考察

初年度は、保険薬局、病院薬局における服薬指導・薬歴管理を通じた医薬品の安全性情報の収集を、どのように組織的に行うかについての検討を行った。

初年度の後半と2年度（本年度）において、方法でも述べたように、イベントをより多く収集するため多くの方法の実施を試みた。実施した方法は大きく分けて1. 日本薬剤師会が中心となった方法、2. 日本病院薬剤師会が中心となった方法、3. 医薬品卸が中心となった方法の3種である。その中で3の医薬品卸が中心となった方法については、株式会社クラヤ三星堂と福神株式会社の2社に依頼し、イベント収集を実施した。

それぞれの方法で集めたイベントの報告件数は、日本薬剤師会が191件、日本病院薬剤師会が64件、クラヤ三星堂が248件、福神が249件の計752件であった。

このうち、HMG-C_oA還元酵素阻害薬（通称、スタチン系薬剤）を服用している患者に生じたイベントは合計で512件、尿変化（例えば、色・回数・量などの変化）をイベントとしたものは合計で240件であった。

昨年度は日本薬剤師会と日本病院薬剤師会の2組織に依頼したイベント報告収集であったのに対し、本年は、さらに医薬品卸にもイベント収集の一部を依頼した結果、昨年度に比べ、多くのイベント報告を収集することが可能であった。

特に、薬局からのイベント報告数は、医薬品卸と共同し、事例収集に努めた結果、合計で688件に達した。

昨年度と本年度で得られたイベント報告から、HMG-C_oA還元酵素阻害薬（通称、スタチン系薬剤）を服用している患者に生じたイベント報告のうち、データとして採用可能な476件を対象に、その解析を試みた。報告の一覧を資料3に示す。また、本厚生科学研究実施時において販売されているHMG-C_oA還元酵素阻害薬の添付文書の一部を資

料4に示す。

一見して、「筋肉が痛んだりこわばったりする」、「発疹ができる」、「肝機能検査値等の肝機能異常」等、いわゆるHMG-C_oA還元酵素阻害薬に多く発現すると考えられる副作用に起因すると思われるイベントが多く観察された。

その他の特徴的なイベントについて検討を行うため、本年度内で販売されていたHMG-C_oA還元酵素阻害薬の副作用についての一覧表を作成した（資料5：本表の作成には、日本医薬品DB1999年10月版（じほう）及び日本医薬品DB2000年10月版（同）を利用した）。

それぞれの薬品について、添付文書の副作用欄に記載されている副作用を、薬品別に年度ごとに比較する形で一覧表とした。例えば、フルバスタチンナトリウム製剤の場合、1999年には脱毛の副作用が記載されていなかったが、2000年にはそれが記載されていることがわかる。

それら新たに加わった副作用に●印を付与した結果、それらは、フルバスタチンナトリウム製剤の「脱毛」、「口内炎」、「頻尿」、「口渇」、「ほてり」、「胸内苦悶感」の6項目であった。そこで、これら副作用に該当するイベント報告が、本厚生科学研究で収集されているかの検討を行った。

その結果、フルバスタチンナトリウム製剤に2000年に新たに記載された副作用の6項目のうち、「脱毛」、「ほてり」、「胸内苦悶感」には該当するイベントが見当たらなかったが、「口内炎」、「頻尿」、「口渇」については、当該製剤で各1～3例程度散見された。

当該副作用に関する報告数は最も多い「口内炎」で15例、順に「口渇」9例、「頻尿」5例であり、さらにその中の当該製品での報告を見ることから、全解析報告数476例を持って、確定的なことは言えない。しかし、少なくとも2000年に添付文書に記載された副作用のうちの3つにおいて、添付文書に記載される前に、本厚生科学研究によるイベント収集で、その可能性が発見できていた可能性があることは特筆

に価すると考えられる。HMG-C o A還元酵素阻害薬が科学物性的に似ている物質であるから外挿すれば、ある特定の製剤で、現在、副作用として添付文書に記載されていないものも、他の製剤でその副作用の記載がある場合には、後年になって、追加記載されることも考えられる。今後の検討になることは必至であるが、上記の点に注目し、検討を続けて行くべきであると考えられる。いずれにせよ、最終年度の検討にはなるが、より広くイベントを収集できれば、さらに多くの結果を生むものと考えられる。

さて、これまで薬局から医薬品等安全性情報報告制度に基づいて報告された副作用は薬局の数に比しそれほど多くはない。これは、目の前の患者に起きている症状が、医薬品の副作用によるものかを確定しづらいうという薬局の事情によるものと考えられる。しかし、これまでに述べたように、本厚生科学研究によれば、薬局においても、患者に発生している何らかのイベントを収集する手段とその方法さえ確立すれば、十分な数の報告を収集することが可能であると考えられる。

薬局においては、患者からの訴えをきめ細かく経時的に薬歴に記載している。したがって、医薬品の使用による患者の症状等の変化や他の出来事を薬歴に記載すると同時に、そのままの形で広く収集し、その情報を元に、医薬品等安全性情報報告制度等では判明し難い医薬品の潜在的危険性の発見に貢献するためにも、薬局におけるイベント収集が重要であることが伺える。

また、本年度設定した、医薬品卸による薬局からの報告回収ルートが奏効したと考えられる。現在、医薬品卸は、市販直後調査にかかわる厚生労働省安全対策課通知（平成13年2月）で、市販直後調査の方法の一手段として医薬品卸売業者（MS）がMRの訪問、DM、FAX、e-mailなどと並んで記載されたこともあり、積極的に活動を行っている。

現時点では、市販直後調査の対象として、薬局は含まれていない。しかし、急速な医薬分業の進展とそれ

に伴う医薬品卸の薬局への販売比率の上昇はそのまま医薬品卸の通常の訪問頻度の増加に繋がっている。情報の収集・伝達のポイントは医療機関や薬局との日常の接点がどれほど多いかにかかっているわけであり、医薬品卸のPMS活動を考える時、最も接点の多い薬局を一律に排除する必要も無い。

確かに、市販直後調査の条文そのものを、字句どおりに解釈すれば、薬局は直接の対象ではない。しかし、市販直後調査は、新医薬品の適正な使用を促すとともに重篤な副作用等の発生を迅速に把握し、必要な安全対策を講じることが目的としており、その精神に則れば、重要な安全性情報が入手出来た場合、それが薬局であってもすぐさま製薬企業の知るところとなるというルートの確立が必要であると考えられる。

現在の製薬企業と医薬品卸の担当者的人数や行動範囲を考えた時、製品特性にもよるが、医薬品卸による安全性情報の収集は重要な意味を持つと考えられる。

医薬品卸は製薬企業が訪問しにくい、または現実的に訪問出来ない薬局にも訪問する。換言すれば訪問の網羅性を確保出来るメリットがあるということである。また、薬局への納品ペースを勘案すれば、訪問回数・訪問頻度のいずれをとっても、製薬企業より圧倒的に医薬品卸の方が多。したがって、イベントの発生の把握を、より迅速に実施することが可能であると考えられる。

このように、本厚生科学研究のような広範囲にわたる薬局からのイベント収集を行う場合、医薬品卸が実施するイベントモニタリングは十分な能力を発揮するものと考えられる。

一方、日本病院薬剤師会が収集した病院に勤務する薬剤師から収集した事例は64件であった。日本病院薬剤師会が主催するプレアボイドは、医療現場の薬剤師が薬物療法に関して患者不利益を回避したり最小限に留めるために行ったファーマシューティカル・ケアの実例、すなわち、薬学的患者管理での“**be PREpared to AVOID the adverse reactions of drugs**”であり、いわゆる副作用の発生

や重篤化を防ぐことを目的としたものである。したがって、本厚生科学研究において事例収集を行っている「何らかの患者変化」を収集することが主目的とはなっていない。そのため、明らかな副作用の未然防止に関する報告が中心となっているためと考えられる。

しかし、全体として、これまでに実施されたイベントモニタリング手法の結果では、医師と薬剤師の間で注目するイベントに差がある、つまり、両者において視点が違っているとされている。その点を勘案すれば、医薬品の潜在的危険性の発見に対して、医師に加えて薬剤師の視点を導入することによって、医薬品使用の安全性をより高めることが可能であると考えられる。

また、病院・診療所並びに薬局薬剤師間で医薬品に関する患者情報を共有化することにより、副作用の重篤化を回避できた具体的な症例を収集する準備を進めている。現在までの知見では、病院薬剤師から保険薬局薬剤師に患者を介す等の方法と「血清クレアチニン値」等の情報が提供されることにより、効果的な副作用回避のための情報提供が可能となることが示唆されている。一方、生活習慣病等の治療は長期に渡るため、薬物療法の大部分の期間が外来通院、在宅医療の対象となる。このような場合には、保険薬局薬剤師から病院勤務薬剤師に患者を介す等の方法と、在宅・通院期間のアレルギー歴等を含む副作用歴の提供を受けることにより、情報提供と回避事例を効率的に収集できる可能性を示唆していた。次年度は、モデル地区等をもうけて、情報提供と発現例の連携フォローアップに関する薬-薬連携による効率化を検討する必要があると考えられる。

資料 3

HMG-C o A還元酵素阻害薬を服用している
患者に生じたイベント報告の一覧

年齢	性別	眼石	白血球数減少	白血球のふるえ	胃重	胸苦しさ	口角のただれ	一歩	背中に脂肪の固まり	耳鳴り、脳下垂体腫瘍(良性)	舌の先がしびれる	外反母趾	目がちがわす力	指が曲げにくい	皮膚硬化	物忘れ	むかつき
45	女																
46	女																
47	女																
48	女																
49	女																
50	女																
51	女																
52	女																
53	女																
54	女																
55	女																
56	女																
57	女																
58	女																
59	女																
60	女																
61	男																
62	女																
63	女																
64	男																
65	女																
66	女																
67	女																
68	女																
69	女																
70	女																
71	女																
72	男																
73	女																
74	女																
75	女																
76	女																
77	男																
78	女																
79	女																
80	女																
81	女																
82	女																
83	男																
84	女																
85	女																
86	女																
87	女																
88	女																
89	女																
90	女																
91	女																
92	女																
93	女																
94	女																
95	女																
96	女																
97	女																
98	女																
99	女																
100	女																
101	女																
102	女																
103	女																
104	女																
105	女																
106	女																
107	女																
108	女																
109	女																
110	女																
111	女																
112	男																
113	女																
114	女																
115	女																
116	男																
117	男																
118	女																
119	女																
120	女																
121	男																