

分担研究「一般用医薬品の適正使用における薬剤師の役割に関する研究」

分担研究者：上田 志朗（千葉大学大学院薬学研究院 教授）
研究協力者：佐藤 信範（千葉大学大学院薬学研究院 助教授）
吉田 綾子（千葉大学大学院薬学研究院）
橋本 陽子（千葉大学大学院薬学研究院）
新井 みどり（エリ薬局） 永田 泰造（桜台薬局）
富田 健二（片貝薬局） 山田 充訓（山喜薬局）
稲場 悟（キタマチ薬局） 滝口 文子（東光堂薬局）
笹原 將生（ササハラ薬局）

研究要旨

風邪などの軽疾患に対して、一般用医薬品（OTC）を用いて、治すセルフメディケーションへの意識が高まっている¹。本邦においても、2120名の医師や市民を対象とした、医薬品及び医療に関する意識調査では、軽い病気に対して、「市販の薬を飲み、様子を見る」と答えた者の割合が約6割を占め、過去のデータと比べこの割合が、上昇していることが示された²。しかし、OTCは、「医師又は歯科医師の処方箋無しに、患者が自己の判断で選択し、使用することができる」という性質上、不適正使用による症状の悪化、副作用発現、更には、医療機関への受診の遅れ等から、疾患の進行や疾患の見逃しによる重大な健康上の問題点につながる場合もある。このような背景のもと、OTCを適正に使用し、セルフメディケーションが患者の健康改善に最大限に寄与するためには、薬剤師がOTC購入患者に対して十分な服薬指導を行うことが重要である^{3, 4}。そこで、OTC購入者に対する薬剤師の指導が、患者の健康関連 Quality of life の向上、治療効果の改善、及び安全性の確保にどのように影響するかについて、一般用医薬品の壮年性脱毛症治療薬リアップ®（Minoxidil 製剤）を対象医薬品として、地域薬局をベースとした介入試験を実施し検討した。その結果、患者の背景因子や使用率に関係なく、薬剤師が指導した患者の方が、指導していない患者に比べ、患者の満足度が上昇する傾向が見られるとともに、パンフレット等を使用した口頭による指導を患者が求めていることが判明した。

キーワード：一般用医薬品（OTC）、患者、薬剤師、薬局、
ミノキシジル

A. 研究目的

風邪などの軽疾患に対して、一般用医薬品（OTC）を用いて、治すセルフメディケーションへの意識が高まっている¹。本邦においても、2120名の医師や市民を対象とした、医薬品及び医療に関する意識調査では、軽い病気に対して、「市販の薬を飲み、様子を見る」と答えた者の割合が約6割を占め、過去のデータと比べこの割合が、上昇していることが示された²。しかし、OTCは、「医師又は歯科医師の処方箋無しに、患者が自己の判断で選択し、使用することができる」という性質上、OTCの不適正な使用による症状の悪化、副作用の発現、更には、医療機関への受診の遅れ等から、疾患の進行や疾患の見逃しによる重大な健康上の問題点につながる場合もある。また、1996年の薬事法改正により、医薬品の購入者等に対する情報提供は、薬局開設者及び医薬品販売業者の努力義務⁵とされているにも関わらず、1998年の調査では、薬剤師による情報提供が十分に行われていない場合があることが指摘された。この様な背景のもと、患者がOTCを適正に使用し、セルフメディケーションが患者の健康改善に最大限に寄与するためには、薬剤師がOTC購入患者に対して十分な服薬指導を行うことが重要であると言われている^{3,4}。薬剤師が行いうる患者の指導方法には、カウンセリング、リーフレット配布、電話、在宅訪問、患者教育等が考えられる。しかしながら、本邦において、OTC購入者に対して行う指導について、どの様な指導が有用であるかを、その指導方法や患者のQuality of lifeの観点から検討した報告はない。そこで、本研究では、OTC購入者に対する薬剤師の指導が、患者の健康関連 Quality of lifeの向上、治療効果の改善、及び安全性の確保にどのように関与するかについて、一般用医薬品として承認・販売されている、壮年性脱毛症治療薬リアップ®（Minoxidil製剤）を対象医薬品として、地域薬局をベースとした介入試験を実施した。

B. 研究方法

対象患者の設定

本剤の効能・効果、及び使用上の注意を考慮し、選択基準、除外基準、及び中止・脱落基準を設定した。選択基準は、壮年性脱毛症の20歳以上の壮年性脱毛症男性患者とした（表1）。

除外基準は、女性、未成年者（20歳未満）、壮年性脱毛症以外又は原因の分からない脱毛症の人、脱毛が急激であるまたは、髪が斑状に抜けている人、頭皮に傷、湿疹、あるいは炎症（発赤）がある場合とした（表2）。重篤な副作用等が発現した場合などを考慮して、中止・脱落基準を設定した。表3に示したような場合には使用を中止するとともに、中止日、中止理由等を記録し、その時点での臨床評価を行うこととした。

インフォームドコンセント

臨床試験を行う際には、試験への参加を希望する全ての患者に対して試験の内容について、説明文書を用いて十分に説明し、患者がその試験のメリット及びリスクを十分に理解し、納得した上で、自由意志による試験参加への同意を文書で得ることが必要である。従って、患者に対して本試験の目的及び方法を分かりやすく説明し、十分な理解を得ることを目的とした、本試験の背景、目的、内容、スケジュールを記載した説明文書を作成した。この際、患者から十分な理解が得られるように、文書には平易な表現を用いた。更に、試験参加に同意をした患者が、患者の氏名、住所等を記入する同意書を、患者と薬局の双方で保管できるよう2枚の複

写形式で作成した（資料 I）。

試験デザインの設定

試験デザインは、試験に用いる方法であり、データをどのようなデザインで収集するかを試験開始前に決定しておくことは研究目的の達成に不可欠である。本試験では、薬剤師が積極的に指導を行う群（以下、Intervention group）と、それに対して、通常の指導を行う群（以下、Control group）の 2 群を設定し、患者の割り付けには、リアップ®購入を希望し試験参加の同意が得られた患者を、各薬局で連続的にいずれかの group に割り付ける準ランダム化法（quasi-random method）とした。また、マスク化については、どちらの群に割り付けられたかは、患者には知らせないが薬剤師は知っている一重マスク化（single-masked）とした。

介入方法の設定及び「指導の手引き」の作成

本薬剤が適正に使用されるために、最低限指導することが必要と考えられる指導項目を決定し、Intervention group 又は Control group に対する指導方法を決定した。更に、説明を行う薬剤師によって、指導内容に差異が生じるのを防ぎ、試験参加患者に対して同じ指導を行うことを目的に、Intervention Group に対する指導時に使用する「指導の手引き」（図 1）を作成した。

1. Intervention group に対する指導

Intervention group に対する指導は、表 4

に示した 6 項目から構成した「指導の手引き」を作成（図 1）し、試験開始時及び試験開始後 4、8、12、16、20、24 週時の来店毎に Intervention group の患者に対して、指導を行うこととした。指導内容は 5～10 分程度で説明できる内容とし、病態や病型など壮年性脱毛症に関する説明、及び作用、副作用、使用上の注意などミノキシジルに関する説明等から構成した。1. 壮年性脱毛症の病態、及び 2. 病型・ステージの説明の項には、理解しやすいように図を用いた。3. ミノキシジルの説明、4. 使用上の注意、6. 効きはじめの兆候の項は、リアップ®製品説明書の使用上の注意を基に、説明時間を考慮し作成した。また、5. 使用方法を説明する際には、薬剤師が実際に容器を用いて、使用方法を患者に示すこととした。

2. Control group に対する指導

Control group の患者に対しては、本薬剤の販売元である大正製薬株式会社より提供されているセルフチェックシート（図 2）を使用し、患者の性別、年齢、脱毛状態、脱毛パターン、家族歴、湿疹・発赤の有無、アレルギー歴、現病歴を考慮し、本剤の使用の可否をチェックすることとした。その他の説明に関しては、患者から求められた場合のみ説明することとした。なお、Control group の患者に対しての説明は、原則として試験開始時のみ実施することとした。

観察項目の設定

本試験では薬剤師のリアップ®購入患者に対する指導が、患者の HRQOL、薬剤の有効性及び安全性の確保に寄与するかを検討するために、

表 5 に示した観察・測定項目及び時期を設定し、更に観察・測定方法を定めた。以下に、各観察・測定項目について説明する。

1. 患者背景

患者背景は、試験開始時に表 6 に示した 12 項目に関して、図 3 に示した「患者情報記入用紙」を用いて調査することとした。リアップが発売開始より 2 年経過していることから、既にリアップの使用経験のある患者の方がより多く試験に参加することが予想されたため、リアップの使用歴、及び過去にリアップに関する説明を受けたことがあるかどうかも合わせて調査することとした。

2. 患者の壮年性脱毛症及びリアップに関する知識

薬剤師による指導が患者の病態、薬剤の作用・副作用に関する知識の向上に与える影響を検討するため、壮年性脱毛症の病因、病型、リアップの作用、副作用等表 7 に示した項目に関して、「リアップに関するアンケート」(図 4) を用いて、試験開始時及び 4、8、12、16、20、24 週後に調査することとした。なお、各調査項目に対しては、患者には 1. 説明できる、2. 理解している、3. 聞いたことがある、4. 知らない、の選択肢から回答してもらい、評価することとした。

3. リアップの使用状況

試験期間中のリアップの使用状況については、患者自身に毎日の使用状況について、「リ

アップ®ご使用日記」(図 5) に記録してもらうこととした。

4. 発毛・脱毛の評価

薬剤師の指導が治療効果に与える影響を検討するために、試験開始から 4、8、12、16、20、24 週時に、発毛の程度及び脱毛の程度を評価することとした。患者は、発毛及び脱毛を評価し、図 5 に示す「リアップ®ご使用日記」に、薬剤師は、図 6 に示す「発毛の程度評価用紙」に記入してもらうこととした。

5. 健康関連 Quality of life (Health related Quality of life)

本試験では包括的尺度の 1 つである Medical Outcomes Study 36-Item Short -form Health Survey 日本語版 version 1.2 (以下、SF-36) を HRQOL 評価尺度として用いることとして、患者の HRQOL について評価することとした。

6. 副作用・有害事象

副作用または有害事象が生じた場合は、担当薬剤師が副作用発現年月、副作用症状、処置、転帰について調査し(表 8)、図 7 に示す「リアップ®副作用調査票」に記録してもらうこととした。処置及び転帰に関しては該当する番号を記録し、5. その他又は 4. その他に該当する場合には、その内容についても記録することとした。

発毛・脱毛の評価基準の設定

本試験では、発毛・脱毛の評価、HRQOL を含める 6 項目を観察・測定項目とした。そこで、

発毛・脱毛の評価を設定し、評価者間の差異を抑え、一定の評価を可能とすることとした。

1. 方法

MEDLINE 及び医学中央雑誌（以下、医中誌）を利用し、minoxidil の有効性を検証している文献を検索し、参考文献を抽出した。検索式を図 8 に示した。

医中誌は、Web 版 1987-2001. No. 8 を利用し、脱毛症をシソーラス語又はキーワードとして検索したものと、minoxidil、ミノキシジル、リアップをシソーラス語またはキーワードとして検索したものと論理積を求めた。

MEDLINE は Ovidweb. 1966-2001. July を利用し、Alopecia を MeSH 又はキーワードとして検索したものと、minoxidil を同様に検索したものと論理積を求め、更に、言語を英語又は日本語、対象を human に限定した。医中誌及び MEDLINE を用いて検索した文献の中から、臨床試験報告文献を選択し、さらに、対象疾患が、壮年性脱毛症 (Androgenic alopecia) である文献を選択した (図 9、資料 II)。選択した文献から観察・測定項目を抽出した。抽出した観察・測定項目に検討を加え、本試験での観察・測定項目を設定した。

2. 発毛の評価基準

検索して得られたミノキシジルの壮年性脱毛症における有効性を検討した 30 文献から、医師等又は患者による発毛評価を行っている 15 文献を抽出した。評価方法は、発毛を 6、5 又は 4 段階で評価する方法と、段階によらず評

価する方法が確認され、主に 4 段階評価 (発毛無し、軽度発毛、中等度発毛、著明発毛) を用いていた (表 9)。

抽出した 20 文献のうち、評価基準が明記されていた文献は 4 文献であり、その評価基準を表 10 に示した。

4 文献で使用していた評価基準は共通しており、また、この 4 文献以外からは評価基準が得られなかったことより、本試験ではこの 4 文献から得られた 4 段階の評価方法を用いて、発毛の評価を行うこととした。評価を容易に行うために、表 10 に示した評価基準をチャート式に改変し試験に用いた (図 10)

3. 脱毛の評価基準

30 文献のうち、患者による脱毛の評価を行っている文献は 6 文献あり、そのうち評価基準が明記してある文献は 5 文献であった。本試験では、発毛の評価と同様の 4 段階評価を行うこととした (図 9)。

評価項目 (エンドポイント) の設定

本試験では、薬剤師の指導が患者の HRQOL の改善にどのように寄与するかを検討するため、主要評価項目を HRQOL、副次評価項目を壮年性脱毛症及びリアップ[®]に関する知識、発毛・脱毛の評価、副作用・有害事象発現時の対処方法とした。

試験のスケジュールの作成及び各種関連用紙の取り扱い

試験を円滑かつ適切に進行することを目的として、試験の開始から終了までの流れを示した「試験のスケジュール」(図 11)を作成した。

同意書に関しては、参加者の氏名、住所等、個人のプライバシーに関する事項が記載されているため、2枚複写の1枚を患者が、残り1枚を薬局で保管することとした。同意書以外の各種記録用紙は記入が完全であることを確認し、担当薬剤が押印をし、千葉大学院薬学研究院医薬品情報学にFAX又は郵送で送付することとした。

統計解析、解析方法

1. 不完全例の取り扱い

試験に組み入れた症例はすべて各種関連資料に記載し、表11に示す不完全例等については、協議しデータの取り扱いを決定することとした。

2. 統計解析方法

結果の解析は、Intervention group と Control group との両群間における試験参加患者の背景因子、試験開始時と終了時の両群間及び両群内におけるHRQOL、発毛・脱毛の評価、有害事象が生じた場合の対処方法について比較を行うこととし、検定には、データの型、正規性等を考慮し、Student-t test、Wilcoxon sum rank test（ウィルコクソンの順位和検定）、Fisher's exact probability test（フィッシャーの直接確立法）を用いることとした。

なお、有意水準は5%（両側検定）とした。

アンケート調査

本試験終了時に、試験を終了時した全患者に対して、本試験の指導に対する理解度、説明方法に対する評価、更に、I群の患者に対しては指導内容に対する評価をアンケートにより調査した（表12）。

C. 研究結果

本試験開始にあたり、試験実施薬局に対しては、試験の主旨、方法、結果の取り扱い等を試験計画に準じて十分に説明し、理解を得た。

解析対象患者

本試験に参加した患者は12名であったが、副作用による試験中止患者、初回後不來院の患者がIntervention group（以下、I群）、及びControl group（以下、C群）にそれぞれ1名ずつ存在した。試験計画書では中止又は脱落時には有効性に関する情報（HRQOL、発毛・脱毛の評価、リアップ[®]等の知識）を収集することを規定していたが、今回の試験では収集不可能であった。従って、この2名については、有効性解析には含めず、残りの10名の患者を対象にHRQOLの評価、発毛・脱毛の評価、リアップ[®]等の知識の評価を行った。安全性の解析及び、患者背景の解析は12名で行った（図12）。

患者背景

本試験参加患者の背景を表13に示した。データは、通常は平均±標準偏差（Mean ± SD）又は、患者数（%）で示したが、解析対象患者数が少ないためにSDがMeanよりも大きい値を示した項目については、中央値（範囲）（Median（range））で示した。患者背景解析対象症例は年齢43.0 ± 7.9歳で、壮年性脱毛症に罹患して0～11年8ヶ月（平均9ヶ月）の12名であった。I群における治療歴は、1名を除いて全て0年であり、本試験での使用が初めての患者であった。本試験に参加する前に、リアップに関する説明を受けたことのある患者は両群各

2名、計4名であった。試験参加患者の脱毛型は、脱毛ステージは初期の患者が11名、中期の患者が1名であった。両群で、患者背景の偏りは認められなかった。

健康関連 Quality of life (Health related Quality of life) HRQOL (表14)

国民標準値を基にして算出した偏差スコアと比較した。試験開始前(0wk)のI群とC群を比較したところ、PF(I群: 47.6 ± 7.4、C群: 54.4 ± 1.4)、RE(I群: 46.5 ± 5.2、C群: 38.5 ± 9.6)、PCS(I群: 49.1 ± 4.2、C群: 55.9 ± 2.6)において、2群間に差が認められたものの、統計学的に有意な差は認められなかった。試験終了時(24wk)のI群とC群を比較した結果、身体的な健康度を表すPCSでI群(49.3 ± 3.0)がC群(57.8 ± 1.9)に比べて有意に低スコア($p < 0.05$, Wilcoxon rank sum test)を示したが、これは、試験開始前における両群のスコアに差があったためと考えられる。

I群では、活力をあらわすVTを除く全てのサブスケールスコア及びサマリー・スコアで、試験開始前に比べ試験終了時では、改善していた。全体的な健康感を表すGHにおいては、試験開始前(51.9 ± 4.7)に比べて、試験終了時(57.3 ± 4.3)では、有意に改善していた($p < 0.05$, Wilcoxon signed-ranks test)。一方、C群では、GH、VT、MHでスコアが低下していた。また、精神的な健康度をあらわすMCSでは試験開始前(51.6 ± 4.7)に比べ試験終了時(41.5 ± 3.4)では有意に低下していた($p < 0.05$,

Paired-t test)。

患者の壮年性脱毛症及びリアップ®に関する知識

1) 壮年性脱毛症の病因 (図13)

壮年性脱毛症の病因に関する知識について、試験開始前(0wk)及び終了時(24wk)を比較した結果、I群では試験開始前に「説明できる」又は「理解している」と回答した患者は1名(20%)、「知らない」と回答した患者が3名(60%)であったのに対し、試験終了時では各々、3名(60%)、0名(0%)と有意に改善していた($p < 0.05$, Wilcoxon signed rank test)。

C群では、試験開始前に「説明できる」又は「理解している」と回答した患者は0名(0%)、「知らない」と回答した患者は4名(80%)であったのに対し、終了時は各々、1名(20%)、2名(40%)であった。また、試験開始前及び終了時でI群及びC群を比較した結果、いずれにおいても有意差は認められなかった($p = 0.13$, $p = 0.44$, Wilcoxon rank sum test)。

壮年性脱毛症の病型 (図14)

壮年性脱毛症の病型について、試験開始前(0wk)及び終了時(24wk)で比較した結果、試験開始前にI群で「理解している」又は「説明できる」と回答した患者は0名(0%)、「知らない」と回答した患者は3名(60%)であったのに比べて、試験終了時では各々4名(80%)、0名(0%)と有意に改善していることが示された($p < 0.01$, Wilcoxon signed rank test)。また、C群においては試験開始前では全員が「知らない」と回

答していたのに比べて、試験終了時では 1 名 (20%) が「理解している」、また、2 名 (40%) が「聞いたことがある」と回答しており、試験開始前に比べて有意に改善していた ($p < 0.05$, Wilcoxon signed rank test)。更に、試験開始前及び終了時の I 群及び C 群を比較した結果、試験開始前では有意差が認められなかったが、試験終了時には I 群の方が C 群に比べて病型について知識を有していた ($p < 0.05$, Wilcoxon rank sum test)。

リアップ®の作用 (図 15)

リアップ®の作用に関する知識について、試験開始前及び終了時で比較した結果、I 群では「説明できる」又は「理解している」と答えた患者は、試験開始前で 2 名 (40%) であったのに対し、試験終了時では 4 名 (80%) と改善したが、統計学的有意差は認められなかった ($p = 0.14$, Wilcoxon signed rank test)。

C 群では、試験開始前では 2 名 (40%) であったのに対し、試験終了時では 3 名 (60%) と改善していたが、統計学的有意差は認められなかった ($p = 0.38$, Wilcoxon signed rank test)。

また、試験終了時に「知らない」と回答した患者は、両群において 0 名であった。更に、試験開始前及び終了時での I 群及び C 群を群間比較した結果、有意差は認められなかった。

リアップ®の副作用 (図 16)

リアップ®の副作用に関する知識を試験開始前及び終了時で比較した結果、I 群では試験開始前に「説明できる」又は「理解している」と

回答した患者は、0 名 (0%)、「知らない」と回答した患者が 2 名 (40%) であったのに対し、終了時では各々、3 名 (60%)、0 名 (0%) であり、有意に改善していた ($p = 0.05$, Wilcoxon signed rank test)。

C 群では試験開始前と終了時で変化は認められなかった。また、試験開始前及び終了時の I 群と C 群の群間比較した結果、開始前及び終了時においても群間に有意差は認められなかった。

副作用発生時の対処方法 (図 17)

リアップ®を使用した結果、副作用が発生した場合の対処方法に関する知識を試験開始前及び終了時で比較した結果、I 群では試験開始前に「説明できる」又は「理解している」と回答した患者が 1 名 (20%)、また、「知らない」と回答した患者が 3 名 (60%) であったが、試験終了時では「説明できる」と回答した患者は 2 名 (40%)、また「聞いたことがある」と回答した患者が 3 名 (60%) であり、試験開始前に比べ終了時では、改善が認められたが、理解を得るには至らなかった。また、C 群では、試験開始前に「理解している」と回答した患者は 1 名 (20%)、「知らない」と回答した患者は 3 名 (60%) であったが、終了時では「理解している」と回答した患者が 2 名 (40%)、「聞いたことがある」と回答した患者が 2 名 (40%)、「知らない」と回答した患者が 1 名 (20%) であり、I 群と同様に改善しているものの、理解を得るには至らなかった。試験開始前及び終了時の I 群、C 群の比較では、有意差は認められなかつ

た。

発毛・脱毛評価

1) 患者自身による発毛評価 (表 15)

患者自身が、試験開始前と比較して視覚的に発毛を評価したところ、試験終了時 I 群では、「著明発毛」が 1 名 (20%)、「中等度発毛」が 2 名 (40%)、「軽度発毛」が 2 名 (40%) であり、全員に発毛が認められた。C 群では「軽度発毛」が 3 名 (60%)、「発毛無し」が 2 名 (40%) であった。I 群と C 群を比較した結果、I 群の方が有意に発毛していた ($p=0.03$ 、Wilcoxon rank sum test)。

薬剤師による発毛の評価 (表 16)

薬剤師が患者とは独立して、試験開始前と比較して発毛を評価したところ、試験終了時 I 群では「中等度発毛」が 2 名 (40%)、「軽度発毛」が 1 名 (20%)、「発毛無し」が 2 名 (40%) であった。また、C 群では「中等度発毛」が 1 名 (20%)、「軽度発毛」が 2 名 (40%)、「発毛無し」が 2 名 (40%) であった。I 群と C 群を比較した結果、有意差は認められなかった ($p=0.74$ 、Wilcoxon rank sum test)。

3) 患者自身による脱毛の評価 (表 17)

患者自身が、発毛の程度及び脱毛の程度を、試験開始前と比較して脱毛の程度を評価したところ、試験終了時の I 群では「脱毛無し」が 3 名 (60%)、「変化無し」が 2 名 (40%) であった。また、C 群では、「脱毛減少」が 1 名 (20%)、「変化無し」3 名 (60%)、「脱毛増加」が 1 名 (20%) であった。I 群と C 群との比較では、「脱

毛無し」と回答した患者の割合は I 群の方が多かったものの、統計学的には有意ではなかった ($p=0.09$ 、Wilcoxon rank sum test)。

副作用・有害事象

本試験中に発現した有害事象は 3 名であり、そのうち、1 名が胸痛のため試験を中止した (表 18)。この患者は、合併症、既往歴を有しない患者であった。その他 2 名に発現した症状は、動悸、痒みであった。動悸が発現した患者は、担当薬剤師より、指導による先入観の可能性があり、リアップ®との関連性は不明であると報告された (表 19)。なお、この患者は、消化器疾患の既往があるものの、心血管系の既往及び合併症は有していなかった。

アンケート調査

1) 指導に対する理解度

本試験の薬剤師による指導に対する理解度を調査した結果、「理解できた」以上の割合は I 群では 100% (5 名)、C 群では 80% (4 名) であり、本試験での指導を大半の患者が理解しているという結果が得られた (図 18)。

2) 指導内容に対する評価

指導内容に対する評価を、I 群の患者に対してのみ、指導項目毎に調査した結果、全ての指導項目で半数以上の患者が「今のままでよい」と回答していた (表 20)。一方で、「もっと簡潔に説明して欲しい」、または「説明は不要である」という評価が各指導項目においても得られた。

3) 指導方法に対する意見

指導方法に対する意見を調査した結果、両群

ともにパンフレット等を用いた口頭による説明が最も多く（I群：3名、C群：3名）、次いで、口頭による説明（I群：2名、C群：1名）、パンフレット等の配布のみ（C群：1名）という結果が得られた（表21）。

D. 考察

新有効成分含有一般用医薬品、ダイレクトOTCであるリアップ®購入患者に対して、薬剤師の指導が患者のHRQOL、病気・薬の知識、治療効果、薬剤の安全性確保に及ぼす効果を検討した。本試験では、HRQOLの改善を主要評価項目として、包括的尺度の1つで妥当性、信頼性、再現性の検討がすでになされている Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Survey (SF-36) を用いて評価した。

I群ではVTを除く全てのサブスケール及びサマリー・スコアで試験開始前に比し、試験終了時で改善していた。一方、C群では、GH、VT、MH及びMCSで悪化しており、MCSでは有意に悪化していた。患者自身による発毛評価ではI群がC群に比べて有意な改善を示したが、本試験の主要評価項目であるHRQOLの有意な改善には、至らなかった。このことは、HRQOLを測定するスコアとしては、本試験で用いた包括的尺度以外に、特定の疾患のみに適用可能な疾患特異的尺度があり⁶、疾患特異的尺度のほうが包括的尺度に比べて、経時的な健康状態の変化に対する感度が高いことが多い^{7,8}。従って、包括的尺度であるSF-36を使用したことにより、I群で改善が認められたが統計学的有意差には至らなかったためと考えられる。

また、薬剤師の指導、発毛や脱毛の影響だけ

でなく、本試験での有害事象の発現が、HRQOLのスコアに影響を及ぼした可能性が考えられる。しかし、有効性だけでなく安全性の確保も含めた指導効果を評価するという観点から、本試験では、包括的尺度を用いた利点があると考えられ、さらに、本試験の有効性解析の対象とした患者は各群5名であり、十分な症例数を試験に組み込むことが出来ず、統計学的有意に至るには症例数が少なかったことが考えられる。

副次的評価項目として設定した発毛・脱毛の評価において、薬剤師による発毛の評価及び患者自身による脱毛の評価では、有意差は認められなかったが、患者自身による発毛の評価では、I群の方がC群に比べて有意に発毛していると感じていた。このことは、薬剤師の介入により患者のHQOLが上昇したためと考えられる。

本試験におけるリアップ®使用率を算出した結果、試験期間中I群では73.4±21.2%、C群では85.2±13.4%であり、C群の方が高い傾向にあったが、有意差は認められなかった（Student-t test）。これは、I群において胸痛の有害事象を発症した患者が、発症以降1日1回の頻度での使用を継続しており、このため、I群の方がC群に比べて、使用率が低くなったものと考えている。

以上のことより、患者の背景因子や使用率に関係なく、薬剤師が指導したI群の患者の方が、指導していないC群の患者に比べて、指導により患者自身の評価では「発毛している」と感じており、指導が患者の満足度に貢献しているものと考えられる。

副次的評価項目である患者のリアップ[®]等に関する知識に関して、I群では全ての質問項目において、試験開始前に比べて試験終了時は改善しており、試験終了時に「知らない」と回答した質問項目は無かった。また、試験終了時に実施した患者の理解度アンケートでは、全員「理解している」と回答している。これは、I群では薬剤師の説明が患者によく理解されており、今回の指導の手引きによって効果的に指導がなされた結果であると思われる。一方、C群でも、病型に関する知識で試験開始前に比べて終了時では有意な改善が認められ、その他の質問項目においても、試験開始前に比べて終了時では「知らない」と回答した患者の割合が減少しており、知識の改善を示した。このことは、医療用医薬品を対象とした薬剤師の患者指導の効果を検討した研究結果⁹⁻¹¹とよく一致しており、4週毎のアンケートの実施により、患者の意識の向上及び知識の再確認がなされ、C群においても指導を行った場合と同様の効果が認められたと考えられる。

本試験での有害事象発生率は25% (3/12名)であり、うち1名がそれを理由に試験から脱落している。本邦で実施されたミノキシジル 1%製剤の臨床試験成績での副作用発現率は、2.3% (8/343名)であり、接触性皮膚炎、痒感などの皮膚局所症状が主なものであり、本試験で発現している循環器系の副作用は認められていない。また、ミノキシジルと循環器系の副作用との関連性については、米国において行われた約 20000 例の疫学調査で関連がないとの結

果が得られており、本試験においても循環器系の有害事象を発現した患者2名のうち1名は指導による先入観の可能性があり因果関係は不明と担当薬剤師から報告されている。本試験での有害事象発生率が、本邦での臨床試験での副作用発現率を大きく上回った理由としては、1. 因果関係が不明の症例が含まれていること、2. 対象患者数が少なすぎたこと、3. 薬剤師の指導又は本試験への参加により患者の副作用に対する意識の向上等が考えられる。しかし、因果関係は明らかにされていないが、本薬剤を使用した患者において、発売後に、心筋梗塞症¹²⁻¹⁴、群発頭痛¹⁵、狭心症^{16, 17}の発症の報告があることから、薬剤師の適切な指導が必要といわれている¹⁸。本試験で、有害事象が発現した症例に関しては、C群の患者は症状発現後、減量して使用を継続しているのに比べ、薬剤師によって副作用に関する指導を受けた I 群の 2名の患者は発現後いずれも休薬、又は使用を中止している。このことは、薬剤師の指導が患者の副作用に関する知識の向上、及び重篤な症状を発症する前の休薬又は使用中止に結びつき、安全性確保に関与する可能性が示されたものと考えられる。従って、今回の有害事象発現例は、指導効果が現れすぎた点は否めないものの、指導の有効性が示唆される結果と考えている。薬剤師が糖尿病患者¹⁹、高血圧患者²⁰⁻²²、高脂血症患者²³、喘息患者²⁴⁻²⁶に対して、疾患、薬剤等に関する指導を行い、その結果、患者の病気や薬に関する知識、服薬コンプライアンス、薬物治療効果の改善が達成された報告は多く

ある。しかしながら、必ずしもすべての試験で、包括的又は疾患特異的など尺度の種類に限らず、HRQOLの有意な改善が認められているわけではなく、患者の病気や薬に関する知識、薬物治療効果等の中間的なアウトカムがHRQOLに影響を及ぼすかは明らかになっていない²⁷。

本試験においても、発毛・脱毛の評価、リアップ®等に関する知識については改善が認められたが、HRQOLについては明らかにすることは出来なかった。しかし、既存の試験は医療用医薬品を服用する際の指導について検討しており、本試験は一般用医薬品使用時の指導を患者立脚型のアウトカムであるHRQOLを用いたという点で評価できるものと考えられる。なお、本研究に対して多くの薬局薬剤師に対して協力依頼を行った。その結果、7施設の薬局の協力いただき、それら薬局薬剤師の方々には業務多忙の中でのご協力に感謝すると同時に、若干の薬局薬剤師の協力しか得られず、今後は、さらに、多くの薬局薬剤師の参加が必要であると考える。また、臨床薬学と言われる昨今、薬局薬剤師の臨床試験への興味及び参画を期待する。

E. 結論

本試験では、薬剤の治療効果、有害事象の発生時の対処方法等における指導の効果を検討した。しかしながら、薬剤師がOTCにおいても指導を行うことにより治療効果の改善や、知識の改善だけでなく、患者の処方薬及びOTCが一薬局で管理可能となり、OTCと医療用医薬品との相互作用、重複投与の回避等の利点もある。

今後は、OTCのみにおける有効性・安全性の確保だけでなく、医療用医薬品と併用する場合も考慮し、さらなる有効性・安全性の確保について検討する必要がある。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：FIP Congresses & Conferences 2002
第23年会日本薬学会発表

H. 参考文献

- 1) 厚生労働省医政局. 医薬品産業ビジョン/「生命の世紀」を支える医薬品産業の国際競争力強化に向けて. 2002.
- 2) 日本RAD-AR協議会. 医師・一般市民の医薬品および医療に関する意識調査概要報告書. 2000.
- 3) 一般用医薬品承認審査合理化等検討会. セルフメディケーションにおける一般用医薬品のあり方について 中間報告書. 2002
- 4) 池田俊也. 医療経済とセルフメディケーション. 薬局. 2000;51(7):1643-1647
- 5) 薬事法 第77条の3
- 6) “臨床のためのQOL評価ハンドブック”. 池上直己, 福原俊一, 下妻晃二郎, 他. 東京: 医学書院; 2001.
- 7) Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med.* 1993;118(8):622-9.
- 8) Bessette L, Sangha O, Kuntz KM, et al. Comparative responsiveness of generic versus disease-specific and weighted versus unweighted health status measures in carpal tunnel syndrome. *Med Care.*

- 1998;36(4):491-502.
- 9) Gourley GA, Portner TS, Gourley DR, et al. Humanistic outcomes in the hypertension and COPD arms of a multicenter outcomes study. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 1998;38(5):586-97.
- 10) Nola KM, Gourley DR, Portner TS, et al. Clinical and humanistic outcomes of a lipid management program in the community pharmacy setting. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2000;40(2):166-73.
- 11) Sasaki K, Tokuyaka S, Watanabe T, et al. The influence of intervention conducted by pharmacists on the compliance of patients in community pharmacy. *JJDI*. 2001;3;187-194.
- 12) 佐藤裕信, 富田政明, 山口和重, 他. 発毛剤 (リアップ®) 使用1ヵ月後に発症した急性心筋梗塞の一例. *Japanese Cir J*. 2000;64 Suppl 3:893.
- 13) Hiroshi Satoh., Shunji Morioka., Chihuyu Fujiwara., et al. A case of acute myocardial infarction associated with topical use of minoxidil (RiUP®) for treatment of baldness. *Japaese Hear J*. 2000;41:519-523.
- 14) 山崎正貴, 川村恒博, 宮永一, 他. ミノキシジル使用中に発症した若年者心筋梗塞症の一例. *Japanese Cir J*. 2001;65 Suppl 2:644.
- 15) 鶴田和仁, 栗林忠信. 育毛剤ミノキシジル (リアップ®) により誘発された群発頭痛の一例. *臨床神経学*. 2000;40(8):864.
- 16) 藤田淳, 西村洋, 好本達司, 他. 外用ミノキシジルとの関連が疑われた異型狭心症の一例. *Japanese Cir J*. 2000;64 Suppl 3:894.
- 17) 高田佳史, 大久保豊幸, 松岡治, 他. 冠攣縮性狭心症の発症に育毛剤 (topical minoxidil) の関与が疑われた一例. *J J Cir*. 1999;62 Suppl 2:896.
- 18) 厚生労働省医薬安全局. ミノキシジルと動悸・胸痛等について. 医薬品等安全性情報. 1999:157.
- 19) Jaber LA, Halapy H, Fernet M, et al. Evaluation of a pharmaceutical care model on diabetes management. *Ann Pharmacother*. 1996;30(3):238-43.
- 20) Park JJ, Kelly P, Carter BL, et al. Comprehensive pharmaceutical care in the chain setting. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 1996;NS36(7):443-51.
- 21) Carter BL, Barnette DJ, Chrischilles E, et al. Evaluation of hypertensive patients after care provided by community pharmacists in a rural setting. *Pharmacotherapy*. 1997;17(6):1274-85.
- 22) Erickson SR, Slaughter R, Halapy H. Pharmacists' ability to influence outcomes of hypertension therapy. *Pharmacotherapy*. 1997;17(1):140-7.
- 23) Shibley MC, Pugh CB. Implementation of pharmaceutical care services for patients with hyperlipidemias by independent community pharmacy practitioners. *Ann Pharmacother*. 1997;31(6):713-9.
- 24) Herborg H, Soendergaard B, Froekjaer B, et al. Improving drug therapy for patients with asthma--part 1: Patient outcomes. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2001;41(4):539-50.
- 25) Cordina M, McElnay JC, Hughes CM. Assessment of a community pharmacy-based program for patients with asthma. *Pharmacotherapy*. 2001;21(10):1196-203.
- 26) Schulz M, Verheyen F, Muhlig S, et al. Pharmaceutical care services for asthma patients: a controlled intervention study. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(6):668-76.
- 27) Pickard AS, Johnson JA, Farris KB. The impact of pharmacist interventions on health-related quality of life. *Ann*

Pharmacother. 1999;33(11):1167-72.

Appendix

1. Price VH, Menefee E, Strauss PC. Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia, after application of 5% and 2% topical minoxidil, placebo, or no treatment. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(5 Pt 1):717-21
2. DeVillez RL, Jacobs JP, Szpunar CA, et al. Androgenetic alopecia in the female. Treatment with 2% topical minoxidil solution. *Arch Dermatol.* 1994;130(3):303-7.
3. Karam P. Topical minoxidil therapy for androgenic alopecia in the Middle East. *Int J Dermatol.* 1993;32(10):763-6.
4. Jacobs JP, Szpunar CA, Warner ML. Use of topical minoxidil therapy for androgenetic alopecia in women. *Int J Dermatol.* 1993;32(10):758-62.
5. Whiting DA, Jacobson C. Treatment of female androgenetic alopecia with minoxidil 2%. *Int J Dermatol.* 1992;31(11):800-4.
6. Olsen EA. Topical minoxidil in the treatment of androgenetic alopecia in women. *Cutis.* 1991;48(3):243-8.
7. Price VH, Menefee E. Quantitative estimation of hair growth. I. androgenetic alopecia in women: effect of minoxidil. *J Invest Dermatol.* 1990;95(6):683-7.
8. Olsen EA, Weiner MS, Amara IA, et al. Five-year follow-up of men with androgenetic alopecia treated with topical minoxidil. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(4):643-6.
9. Connors TJ, Cooke DE, De Launey WE, et al. Australian trial of topical minoxidil and placebo in early male pattern baldness. *Australas J Dermatol.* 1990;31(1):17-25.
10. Rushton DH, Unger WP, Cotterill PC, et al. Quantitative assessment of 2% topical minoxidil in the treatment of male pattern baldness. *Clin Exp Dermatol.* 1989;14(1):40-6.
11. Piepkorn MW, Weidner M. Comparable efficacy of 2% minoxidil gel and solution formulations in the treatment of male pattern alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18(5 Pt 1):1059-62.
12. Hordinsky MK, Shank J. Three percent topical minoxidil therapy for female androgenetic alopecia. *Clin Dermatol.* 1988;6(4):213-7.
13. Savin RC. Use of topical minoxidil in the treatment of male pattern baldness. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(3 Pt 2):696-704.
14. Roenigk HH Jr, Pepper E, Kuruvilla S. Topical minoxidil therapy for hereditary male pattern alopecia. *Cutis.* 1987;39(4):337-42.
15. Roberts JL. Androgenetic alopecia: treatment results with topical minoxidil. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(3 Pt 2):705-10.
16. Rietschel RL, Duncan SH. Safety and efficacy of topical minoxidil in the management of androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(3 Pt 2):677-85.
17. Olsen EA, DeLong ER, Weiner MS. Long-term follow-up of men with male pattern baldness treated with topical minoxidil. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(3 Pt 2):688-95.
18. Kreindler TG. Topical minoxidil in early androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(3 Pt 2):718-24.
19. Koperski JA, Orenberg EK, Wilkinson DI. Topical minoxidil therapy for androgenetic alopecia. A 30-month study. *Arch Dermatol.*

- 1987;23(11):1483-7.
20. Katz HI, Hien NT, Prawer SE, et al. Long-term efficacy of topical minoxidil in male pattern baldness. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(3 Pt 2):711-8.
 21. DeVillez RL. Topical minoxidil for androgenetic alopecia: optimizing the chance for success by appropriate patient selection. *Dermatologica.* 1987;175 Suppl 2:50-3.
 22. De Villez RL. Androgenetic alopecia treated with topical minoxidil. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(3 Pt 2):669-72.
 23. Civatte J, Laux B, Simpson NB, et al. 2% topical minoxidil solution in male-pattern baldness: preliminary European results. *Dermatologica.* 1987;175 Suppl 2:42-9.
 24. Storer JS, Brzuskiwicz J, Floyd H, et al. Topical minoxidil for male pattern baldness. *Am J Med Sci.* 1986;291(5):328-33.
 25. Olsen EA, Weiner MS, DeLong ER, et al. Topical minoxidil in early male pattern baldness. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(2 Pt 1):185-92.
 26. De Villez RL. Topical minoxidil therapy in hereditary androgenetic alopecia. *Arch Dermatol.* 1985;121(2):197-202.
 27. Takeda K, Ishibashi Y, Watanabe R, et al. Investigation on optimal concentration topical minoxidil solution in male pattern baldness by double blind study I. *J clin ther & med.* 1992;8(7):121-147.
 28. Watanabe Y, Takemura T, Sakuma A. Investigation on optimal concentration topical minoxidil solution in male pattern baldness by double blind study. *The clin pharm and ther.* 1992;2(6): 415 -437.
 29. 武田克之, 石橋康正, 渡辺亮治, 他. ミノキシジル外用剤の男性型脱毛症に対する臨床的有用性の検討—カロヤン[®]S との治療効果比較試験— . 西日皮膚 . 1992;54(5):1009-1024.
 30. 武田克之, 石橋康正, 渡辺亮治, 他. 男性型脱毛症に対するミノキシジル 1%ローション剤および 2%ローション剤の長期外用における有用性の検討. *Prog. Med.* 1992;12: 1553-1565.

表 1 選択基準

-
1. 壮年性脱毛症（男性型脱毛症）
 2. 20 歳以上の男性
-

表 2 除外基準

-
1. 女性
 2. 未成年（20 歳未満）
 3. 壮年性脱毛症以外の脱毛症の人、あるいは原因不明の脱毛症
 4. 脱毛が急激であったり、髪が斑状に抜けている人
 5. 頭皮に傷、湿疹あるいは炎症（発赤）等がある場合
-

表 3 中止・脱落基準

-
1. 重篤な副作用が発現した場合
 2. 重篤な他の疾患が発現した場合
 3. 症状が悪化し、試験継続不能な場合
 4. 試験参加者の都合や、同意の撤回等により試験継続が困難な場合
 5. その他、担当薬剤師により試験継続が困難と予測された場合
-

表 4 「指導の手引き」構成項目

1.	壮年性脱毛症の病態の説明
2.	病型・ステージの説明
3.	ミノキシジルの説明（作用、副作用、用法・用量）
4.	使用上の注意
5.	使用方法
6.	効き始めの兆候

表 5 観察・測定項目

観察・測定項目	観察・測定時期
患者背景	試験開始時
患者の壮年性脱毛症及びリアップに関する知識	試験開始時、4, 8, 12, 16, 24週時
リアップの使用状況	試験期間中
発毛・脱毛の評価	4, 8, 12, 16, 24週時
患者の HRQOL	試験開始時、4, 8, 12, 16, 20, 24週時
副作用・有害事象	随時

表 6 患者背景調査項目

年齢
身長
体重
現病歴
リアップ使用歴
リアップに関する説明の有無
合併症
既往歴
家族歴
過敏症
病型・ステージ
併用薬

表 7 壮年性脱毛症の病態及びリアップの作用、副作用に関する知識についての調査項目

調査項目	回答選択
1. 壮年性脱毛症の原因	1. 説明できる
2. 壮年性脱毛症の病型	2. 理解している
3. 使用薬剤の作用	3. 聞いたことがある
4. 使用薬剤の副作用	4. 知らない
5. 副作用発現時の対処方法	

表 8 副作用調査票記入内容

副作用発現年月
記入年月日
副作用症状
処置
使用を中止した
使用を中止し、医師又は薬剤師に相談・治療した
使用を中止し、その後症状が治まってから再び使用した
使用し続けた
その他
転帰
回復
軽快
不変
その他

表 9 医師又は患者による発毛評価を行っていた文献 No*

評価段階	医師による評価	患者による評価
5 段階	18	18,19
4 段階	2,3,4 [#] ,5,6,9 [#] ,12,13, 15,17,200,23 [#] ,26	2 [#] ,3,4 [#] ,5,6,9 [#] ,13,15, 17,20,23 [#] ,26
その他	14 [@]	14 [@]

*：資料Ⅱの文献 No.と一致

#：評価基準が記載されていた文献

@：発毛、脱毛をあわせて 6 段階で評価

表 10 評価基準が明記されていた 4 文献で用いられていた評価方法及び評価基準

評価方法	評価基準
0 : 無し	発毛無し
1 : 軽度発毛	発毛が認められるが薄い部分をカバーしていない
2 : 中等度発毛	発毛した毛髪が部分的に薄い部分をカバーしているが、薄くない部分に比べると密度が小さい
3 : 著明発毛	薄い部分を全てカバーし、薄くない部分と同程度の密度である

表 11 不完全例の分類

不適格例

試験実施計画書の選択基準に対する不適合あるいは除外基準に対する抵触、すなわち背景因子等の問題のため、本来対象外の症例

中止例

薬剤師側の薬学的判断、すなわち併発症、悪化、完治などの理由、あるいは時間切れのため、意識的に試験を打ち切った症例

脱落（追跡不能例）

患者側の都合や判断、すなわち転居、多忙、試験に無関係の死亡、副作用、悪化などの理由で試験を打ち切った症例

逸脱（違反）例

薬剤師側の試験実施計画書に対する違反、すなわち介入の誤り、データ不備などの症例、あるいは患者側の試験実施計画書に対する違反、一時不来院などの症例