

厚生労働科学研究費補助金

医薬品等医療技術リスク評価研究事業

包括化・後発品使用・診療ガイドライン使用中
での安全性確保を指向した医薬品実態調査と
病院医薬品集選択の方法論のモデル構築
に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 伊賀 立二

平成16(2004)年3月

厚生労働科学研究費補助金
医薬品等医療技術リスク評価研究事業包括化・後発品使用・診療ガイドライン使用中での安全性確保を指向した
医薬品実態調査と病院医薬品集選択の方法論のモデル構築に関する研究

目 次

I. 総括研究報告	
包括化・後発品使用・診療ガイドライン使用中での 安全性確保を指向した医薬品実態調査と病院医薬品集 選択の方法論のモデル構築に関する研究	1
伊賀 立二	
II. 分担研究報告	
1. 日本における薬物間相互作用に関する医薬品情報の 最新化に関する調査に関する研究	13
鈴木 洋史	
2. 富山医科薬科大学附属病院におけるモルヒネ製剤の 使用状況に関する研究	45
川上 純一	
3. 処方オーダーとカルテ情報に基づく薬物利用分析に 関する研究	57
渡邊 裕司	
4. 病院医薬品集採用医薬品と薬剤価格の関係分析に 関する研究	61
熊谷 雄治	
5. 厚生労働省科学研究費補助事業による20の診療ガイド ラインがカバーする医療費の推計に関する研究	65
津谷 喜一郎	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	67
IV. 研究成果の刊行物・別刷	71

包括化・後発品使用・診療ガイドライン使用の中での安全性確保を指向した医薬品実態調査と
病院医薬品集選択の方法論のモデル構築に関する研究

主任研究者 伊賀 立二 東京大学医学部附属病院薬剤部 教授

研究要旨：転換期にある日本の大学病院において医薬品使用実態調査（drug utilization study: DUS）を行い、本年度は医薬品の有効性・安全性情報の提供、DPC やジェネリック医薬品の導入、臨床ガイドラインの使用が、医薬品の使用状況に対して与える影響を明らかにすることを目的とした。特に DUS のための方法論（使用量の調査方法、各病院の医療情報システムの利用率、他のデータソース使用の可能性）の確立を中心として情報収集を行った。また、安全性情報や診療ガイドライン使用が医薬品使用に与える影響を評価するため、安全性（相互作用）情報の現状分析として薬物間相互作用に関する医薬品情報の最新化に関する調査、処方オーダーとカルテに基づいた DUS として HMG-CoA 還元酵素阻害薬の使用実態調査、レセプトデータに基づいた DUS として相互作用・副作用に関する禁忌情報と医薬品使用量との関係調査、麻薬処方箋・請求票とカルテに基づいた DUS としてモルヒネ製剤の使用状況、診療ガイドラインと医薬品コストに関する調査として厚生労働省科学研究費補助事業による 20 の診療ガイドラインがカバーする医療費の推計を実施した。

鈴木洋史・東京大学医学部附属病院 助教授
川上純一・富山医科薬科大学附属病院 助教授
渡邊裕司・浜松医科大学 助教授
内田英二・昭和大学医学部 教授
熊谷雄治・北里大学東病院 診療助教授
津谷喜一郎・東京大学大学院薬学系研究科
客員教授

A. 研究目的

転換期にある日本の大学病院において医薬品使用実態調査（drug utilization study: DUS）を行い、医薬品の有効性・安全性情報の提供、DPC やジェネリック医薬品の導入、臨床ガイドラインの使用が、医薬品の使用状況に対して与える影響を明らかにする。そして、医薬品の有効性・安全性情報の分析や DUS に基づいて、医薬品選択・使用と有

効性・安全性情報との関連性、包括化医療や後発品の広汎な利用に関する問題点、医薬品使用実態に基づく安全性情報の提供方法の評価などを明らかにして、安全性情報のあり方や病院医薬品集作成に代表される医薬品評価・選択の方法論モデルとその支援情報システムの構築を行うことを目的とする。

本研究の背景と必要性には3つある。第1に、2003年4月から始まった特定機能病院・一般病棟の入院患者の包括定額制である。診断群分類（diagnostic procedure combination: DPC）にもとづき、これまでの出来高払い（fee for service）から、DPC で1日あたりの定額制となった。これに伴い、副作用報告やヒヤリ・ハット報告情報を含み、医薬品使用パターンがどう変わるのかの医薬品使用実態調査（drug utilization study: DUS）が必要である。

第2に、政府によっても提唱されるジェネリック医薬品の使用の推進である。医療コストの総額抑制の動きの中で、特定機能病院でもその使用への期待が高まっている。しかし、その使用による安全性、医薬品の品質、企業による情報提供、院外処方箋に対応する薬局での医薬品流通、患者のブランド志向、治験段階での医薬品使用の習熟なども考慮し、社会全体の立場からのコストを考慮する必要がある。

第3に、EBMの流れである。医薬品は、有効性及び安全性のエビデンスと、現場の状況や患者の嗜好も考慮して、使用されるべきである。EBMを指向したコクラン・ライブラリーや改訂版の医学中央雑誌(医中誌)などのデータベース、さらに厚生労働省が関与したエビデンスに基づく診療ガイドラインが出現している。病院においては一般に病院医薬品集(Formulary)が存在する。例えば医薬品集に収載される医薬品を選択するためには、有効性及び安全性のエビデンス、品質や使用性、さらに医薬品コスト、企業による情報提供、治験段階での医薬品に対する習熟など多様な要因を評価することによって、「選択」(drug selection)が行われる。この「選択」のための合理的な方法論の開発が必要である。

具体的には、特定機能病院における一般病棟の入院患者の包括化やジェネリック医薬品使用という医薬品使用の転換期に当たり、その安全性などに対する影響を含めた医薬品使用の実態を、日本の複数の大学病院で明らかにするために、WHOによって開発され、世界的に使われているATC-DDD(Anatomical, Therapeutic and Chemical Classification system - Defined Daily Dose)を用いたDUSを実施する。その使用実態と、各サイトにおける医薬品数、副作用報告などの安全性情報、さらにPharmasisなど薬事行政機関から得られる安全性情報との関連性研究を行い、そこで得られた知見から、各サイトと行政レベルでの安全性情報解析の役割分担のモデル構築を行う。エビデン

スに基づく医療(evidence-base medicine: EBM)の流れの中で作成されてきた、コクランライブラリーや診療ガイドラインなどの使用、さらに医薬品コストや情報提供の質などのコストを取り込んだ、病院における医薬品集作成のための方法論のモデルと情報支援システムの構築を行う。

本年度は、安全性情報や診療ガイドライン使用が医薬品使用に与える影響を評価するためのパイロットスタディとして、以下の調査を実施した。

- a) 安全性(相互作用)情報の現状分析(鈴木)
- b) 処方オーダーとカルテに基づいたDUS(渡邊)
- c) レセプトデータに基づいたDUS(伊賀)
- d) 麻薬処方箋・請求票とカルテに基づいたDUS(川上)
- e) 薬剤経済評価の海外動向調査(内田)
- f) 病院フォーミュラリーと薬剤価格の関係(熊谷)
- g) 診療ガイドラインと医薬品コストとの関係(津谷)

各研究内容は、それぞれの総括・分担研究報告書としてまとめた。

B. 研究方法

1. 研究実施経過と討論内容

実施経過として、2003年8月、同年10月、2004年2月に研究準備会議と研究班会議を開催した。研究準備会議においては、厚生労働省からの申請課題に対する評価結果および今後の活動方針と内容について討議した。申請課題に対する評価結果については、疑問、改善すべき点その他助言等において指摘された(1)後発品の広汎な使用に関する問題点の検討、(2)医薬品選択の方法論モデルでの安全性情報との関連性や具体的な研究手法の明確化、(3)医薬品使用実態(調査)に基づく安全性情報とその提供方法の評価、の各事項についてどのように研究計画に取り入れるかについて議論した。具体的には、DUSの方法論(使用量の調査方法、各病院の医療情報システムの利用率、他のデ

ータソース使用の可能性)、包括化や臨床ガイドライン使用が医薬品使用に与える影響、ジェネリック医薬品使用の現状と問題点解決、医薬品の安全性情報と使用状況との関係、医薬品選択(医薬品集、医薬品選択の各国比較)などについて議論した。

2. レセプトデータに基づいた DUS

本研究では、レセプトデータに基づいた DUS のパイロットスタディとして、相互作用情報と副作用が医薬品使用に及ぼす影響を検討した。そして、他に分担研究として実施されている処方オーダーとカルテに基づいた DUS や麻薬処方箋・請求票に基づいた DUS と比較することを試みた。

調査対象薬剤としては、安全性(相互作用)情報の現状分析で集計した 2000 年以降における相互作用に関する添付文書改訂の約 400 件から、

- ① 禁忌に関する改訂である。
- ② 改訂により追加された薬剤が一種類である。
- ③ 特定の診療科で用いられる。
- ④ 使用量が極端に少なくない。

の条件に該当する薬剤として、塩酸ドスレピン(プロチアデン錠 25mg)を選択した。

塩酸ドスレピンはチオリダジン(メレルル錠 10mg)と併用した場合、塩酸ドスレピンの代謝酵素である CYP2D6 が競合的に阻害される。本改訂は 2003 年 3 月に DSU に掲載された。また、副作用薬剤としては、「緊急安全性情報」により 2000 年 11 月にインフルエンザ脳症の重症化などの報告があった解熱剤であるジクロフェナクナトリウム(ボルタレンサポ 12.5 mg)を選択した。これは厚生労働省から 2001 年 5 月、ジクロフェナクナトリウムについて 15 歳未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とする使用上の注意などの改訂が指示された。ジクロフェナク製剤としては小児科での使用が最も高い 12.5 mg 坐剤とした。

富山医科薬科大学附属病院を調査対象施設とし

た。集計期間は各安全性情報発表の前後 1 年程度行い、各薬剤の使用量が多い特定の診療科(塩酸ドスレピンとチオリダジンは神経科、ジクロフェナクは小児科)において各剤形単位別量で集計し、各安全性情報の発表前後の使用動向を調査した。

3. 安全性情報や診療ガイドライン使用が医薬品使用に与える影響

安全性情報や診療ガイドライン使用が医薬品使用に与える影響を評価するためのパイロットスタディとして、以下の調査を実施した。

- (1) 安全性(相互作用)情報の現状分析(鈴木):
日本における薬物間相互作用に関する医薬品情報の最新化に関する調査
- (2) 処方オーダーとカルテに基づいた DUS (渡邊): 浜松医科大学附属病院における HMG-CoA 還元酵素阻害薬の使用実態調査
- (3) レセプトデータに基づいた DUS (伊賀):
相互作用・副作用に関する禁忌情報と医薬品使用量との関係調査(本総括研究報告書の一部として)
- (4) 麻薬処方箋・請求票とカルテに基づいた DUS (川上): 富山医科薬科大学におけるモルヒネ製剤の使用状況

4. 薬剤経済評価やジェネリック薬と薬剤使用との関係

- (1) 薬剤経済評価の海外動向調査(内田):
DUS のベースとなる病院のフォーミュラリーないし、国レベルの償還リスト作成における薬剤経済評価の海外動向調査
- (2) 診療ガイドラインと医薬品コストとの関係(津谷): 厚生労働省科学研究費補助事業による 20 の診療ガイドラインがカバーする医療費の推計
- (3) 病院フォーミュラリーと薬剤価格との関係(熊谷): 約 500 床の大学病院を対象にし、薬価ベースでの上位品目、対応するジェネリック

ク品目の有無、ジェネリック品で代替した場合のコスト変動についての分析

(倫理面への配慮)

診療録、処方・検査オーダーリングシステムなどから抽出した個人情報、調査期間中は他のコンピュータより切り離されたコンピュータにより作業し外部記憶装置に保管することとした。調査終了時にすべての個人情報を連結不可能匿名化した。

対象患者個人からインフォームド・コンセントは取得しないが、「疫学研究に関する倫理指針(2002(平成14)年6月17日、文部科学省・厚生労働省)」にしたがい研究内容に関して適切な手段(ホームページ、学会や講演会等)を用いて社会へ周知される努力を払うこととした。

C. 研究結果

研究全体の概要は Fig. 1 に示す。

1. レセプトデータに基づいた DUS

Fig. 2. に、2002年1月から2003年9月までの富山医科薬科大学附属病院における神経科での(A)塩酸ドスレピンと(B)チオリダジンの使用量変化を示した。塩酸ドスレピンの添付文書の改訂は Drug Safety Up-date 上において2003年3月によって発表されたが、その後使用量が大きく減少する傾向は見出されなかった。

Fig. 3. に、富山医科薬科大学附属病院における小児科でのジクロフェナクナトリウム坐薬の使用量変化を示した。インフルエンザ脳炎・脳症と解熱剤(ジクロフェナクナトリウム)使用との関連に関する「緊急安全性情報」が発表されたのは2000年11月であるが、2000年3月で一度大きく減った後やや回復し、再び2000年7月あたりから次第に使用量が減少した。それ以降は使用量が少ない状態で推移した。

2. 安全性情報や診療ガイドライン使用が医薬品使用に与える影響

(1) 日本における薬物間相互作用に関する医薬品情報の最新化に関する調査より、日本において市販されている医療用医薬品に関して、2000年以降、年間約100件(禁忌は約20件)の医薬品相互作用情報が毎年新たに追加されていた。最新化される相互作用の約40%にしか参考文献が引用されておらず、そのうち約60%は改訂報告から4年以上前の古い文献であった。病院薬剤部では相互作用に関して最新化(Up-Date)される情報とその根拠を常に把握することが重要であり、また、その更新情報を網羅していて検索もできるような公的 archive の早期設置が望まれた。

(2) 浜松医科大学附属病院における HMG-CoA 還元酵素阻害薬の使用実態調査より、プラバスタチンの高脂血症治療における有用性、男性や虚血性心疾患の既往のある患者に対してはより低い総コレステロール値から投与を開始するなど心血管疾患発症リスクを考慮した処方となされていることが見出された。一方で、比較的风险が低いと考えられる患者に対してプラバスタチンの処方頻度が高いことも明らかとなった。

(3) 富山医科薬科大学におけるモルヒネ製剤の使用状況より、医薬品使用量の集計データとして、モルヒネ製剤に関しては、麻薬年間報告書、麻薬処方せんおよび麻薬請求票を利用することが可能であった。この手法により、10年間におけるモルヒネ製剤の使用量を調査し、その動向と実態を評価することが可能であった。ただし、大量投与患者についての詳細な解析に際しては診療録のハンドサーチが必要であり、医薬品使用実態と個々の患者情報との関係を検討するためにはデータベースからの単純な集計作業のみでは困難であることも示された。

3. 薬剤経済評価やジェネリック薬と薬剤使用との関係

(1) 病院における DUS はその病院で処方可能な医薬品がベースになる。病院の医薬品リストはフォ

一ミュラーとも称され、その作成に薬剤経済学的手法を用いることが世界的になされている。海外の状況に関連する文献の翻訳、特に、薬剤経済学的手法を国レベルで用いているオーストラリアについて、2002年11月に改訂された薬剤経済評価のガイドライン（Guidelines for a the Pharmaceutical Industry on Preparation of Submissions to the Pharmaceutical Benefit Advisory Committee）と、薬剤経済評価に必要なコスト情報をどう集めるかの“Manual of Resource Items and Their Associated Costs”を入手し翻訳した。

(2) 厚生労働省科学研究費補助事業による20の診療ガイドラインがカバーする医療費の推計より、20のガイドラインは医療費の32.3%、薬剤費の40.9%をカバーしていることが推計された。また、このように医療費において相当の額をカバーする診療ガイドラインの質管理、特に薬物療法についての質管理の重要性が示された。

(3) 病院フォーミュラーと薬剤価格との関係として、モデルケースとしての約500床の大学病院で、採用医薬品は約1500品目であった。医薬品の使用実績を一ヶ月間の購入金額順に並べると、上位10品目で全薬剤購入金額の20%を占めていた。また上位200品目で80%の購入金額を占めており、少数の高価な医薬品が薬剤費の占める割合が高いことが示された。上位10品目にはジェネリック医薬品が存在しておらず、上位20品目についてはジェネリック2品目、上位40品目では5品目が存在している程度であった。今回調査した上位200品目では62品目にジェネリック医薬品が存在していた。

D. 考察

1. DUSのための方法論の確立に関する研究

DUSの立案・実施に際して問題となりうる諸要因を分析すると共に、DUSを複数のサイトで実施するための方法論の開発に関して考察した。

使用量に関して、病院における実際の使用量（服薬量）に最も近いのは、処方箋から集計される処方量（処方データ）であるが、現状の医療情報システムでは処方データを集計することは理論上は可能であるが、実際の解析にはいくつかの問題があることがわかった。

第1に研究の倫理面である。2002年6月17日の「疫学研究に関する倫理指針」は薬剤疫学の領域を十分には考慮して作成されていない。このため、DUSにあたって各施設の倫理委員会を審議すべきかどうかは判然とせず、またこの指針発布以後、各審査委員会で審査案件が多くなり、審査が終了するまでに時間がかかるようになっている。

第2にデータ抽出の手間である。データ抽出は「データ切り出し」ともよばれ一般に病院情報部で行われるが、そのための仕様の作成にはデータ構造をある程度理解している必要があり、また切り出し作業にも一定の時間がかかる。

第3に処方オーダーリングデータベースと他のデータベースとのリンクである。処方オーダーデータベースを用いて集計することが可能であっても、それは検査結果やカルテ情報とはリンケージしていない場合が多いため、各患者における使用状況と診療情報との関連性をシステム上で（＝ハンドサーチを行わずに）解析するのは一般に困難であると考えられた。

処方データの集計に代わる他のデータソースとしては、健康保険への請求の集計（レセプトデータ）や、卸業者への医薬品の発注やその納入（購入データ）が存在した。

レセプトデータのメリットとしては、入院外来の各診療科別に月毎に集計されていること、処方オーダーリングを介していない医薬品使用もデータに含まれていること（例えば、請求伝票により診療科に払い出した注射薬などの医薬品、時間外等の手書き処方せんなど）が挙げられた。一方、デメリットとしては、保険請求と実際の使用との乖離（適用外使用、分割使用が不可能な医薬品の端

数)、月毎や診療科単位よりも小さい単位での集計ができないことが挙げられた。

購入データに関しては、そのメリットとして卸業者から納入歴も含めたデータの提供を受けることが可能であれば、使用量をシステム上集計できない施設においても DUS に参加できる可能性が考えられた。しかし、そのデメリットとしては、医薬品の納入と実際の使用との間における時間差や各施設における医薬品在庫の管理実態の差異の影響が大きいことが挙げられた。

これらの分析をふまえて、各病院における現行の診療システム（処方オーダーリングシステムやレセプトデータを含めて）から DUS に必要な医薬品情報や患者情報をどの程度抽出することが可能であるのか、DUS 実施のための診療システム機能の比較評価を実施し、多数施設において DUS を実施するための問題点とその解決法について今後検討することとした。

2. 安全性情報や診療ガイドライン使用が医薬品使用に与える影響

本総括研究報告で実施したレセプトデータに基づいた DUS より、塩酸ドスレピンとチオリダジンの使用量は添付文書上での併用禁忌への改訂（2003 年 3 月）後で大きな減少はみられなかった（Fig. 2）。

それと比較して、ジクロフェナクナトリウムの使用動向からは、「緊急安全性情報」に関連して使用量が減少しているのが分かる。既に 1999 年 12 月の時点で森島班の報告を受けて厚生省よりインフルエンザ脳炎・脳症と解熱剤（ジクロフェナクナトリウム）との有意な関連が発表されていたこともあり、これら複数回の安全性情報の発出とウイルス感染患児への使用禁忌という強い措置が小児科における当該薬剤の使用を大きく制限したと考えられる。

一般的に考えて、安全性情報が医薬品の使用動向に与える影響に関して、副作用情報と比較して

複数の薬剤に関連する相互作用情報の場合には影響を与えにくいと考えられる。今回の二つの安全性情報と各薬剤の使用動向との結果においても、その傾向が見出された。もちろん、相互作用と副作用という違い以外にも臨床的重要度、緊急性、汎用性などの違いが大きくかかわっていると考えられる。相互作用情報では当該薬剤を併用している患者に対してのみ使用制限の影響が現れる。そのため、今回のような患者を特定しないマクロ的な集計方法（診療科別、月単位での集計）ではその影響を評価するのは困難である。

したがって、レセプト情報や医薬品購入・消費量に基づいた DUS は各薬剤の使用総量の動向を把握するには有用であるが、当該医薬品が投与されている個々の患者を特定して、併用薬、検査値、臨床症状、患者背景などとの関係を調査する DUS には不向きであると考えられる。

渡邊と川上が分担研究として実施した DUS では、それぞれ処方オーダーとカルテ情報、麻薬処方箋・請求票とカルテ情報をデータソースとして利用した。これらの研究では個々の患者を特定した集計を行っているが、その過程でカルテからハンドサーチにより必要情報を抽出しており、その調査活動には相当な作業量を伴っている。

今後は、これらのカルテ情報と処方情報が電子的にリンケージした診療システムの開発と利用が、より詳細な DUS を実施するために望まれる。

また、各医療機関において発生する有害事象は、医療関係者（薬局開設者、病院若しくは診療所の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師その他病院等において医療に携わる者のうち業務上医薬品又は医療用具を取り扱う者）による直接報告と製薬会社による企業報告によって厚生労働省に報告される。そこで、各医療機関から直接または企業により報告される安全性情報について、それぞれ製薬企業側と各医療機関側でどの程度把握できているのか、その実態について各病院と製薬協会のアンケートにより調査することとした。

3. 薬剤経済評価やジェネリック薬と薬剤使用との関係

経済評価を含めた医薬品選択の各国比較に関しては、世界の状況を示す関連文献の収集を行い、これを翻訳し報告した。一部は日本におけるこの領域についての認知を高めるため web に掲載した。

(<http://www.lifescience.co.jp/yk/series6/index.html>)

オーストラリアについては、2002年11月に改訂された薬剤経済評価のガイドラインと、薬剤経済評価に必要なコスト情報をどう集めるかの“Manual of Resource Items and Their Associated Costs”の翻訳により、現状がより明らかとなり、日本とオーストラリアなどの現状について分析・比較することを今後の計画とした。

医薬品集に関して、すでに国立大学病院での医薬品採用方法や医薬品集作成方法とその現状などに関して東京大学附属病院薬剤部が中心となって調査が行われていると考えられるため、それらのデータが利用できないか検討することとした。

薬価の高いジェネリック医薬品のみで置き換えた場合と、最低薬価のジェネリック品で置き換えを行った場合の2通りを想定すると、薬剤費の削減率は8.5%から9.3%となった。しかし、いずれの場合も薬価と購入価格の差、薬価差はジェネリック医薬品で置き換えた場合、不変かむしろ減少することが予想された。すなわち、包括化されていない限り、このモデルケースではジェネリックの採用により薬剤費は10%減少するものの、経済面にはメリットは少ないと思われる。

また日本においては、ジェネリック医薬品が広く使用された際に想定される種々の問題点（情報活動、安定供給、品質、使用性など）が挙げられ、それがジェネリック医薬品導入の障害にもなっている。

E. 結論

DUS の方法論（使用量の調査方法、各病院の医

療情報システムの利用性、他のデータソース使用の可能性）、包括化や臨床ガイドライン使用が医薬品使用に与える影響、ジェネリック医薬品使用の現状と問題点解決、医薬品の安全性情報と使用状況との関係、医薬品選択（医薬品集、医薬品選択の各国比較）などについて研究準備を行い、特に本年度はDUSのための方法論の確立を中心に情報収集を行った。また、ハイライトとして、安全性情報や診療ガイドライン使用が医薬品使用に与える影響を評価するためのパイロットスタディとして、安全性（相互作用）情報の現状分析、処方オーダーとカルテに基づいたDUS、レセプトデータに基づいたDUS、麻薬処方箋・請求票とカルテに基づいたDUS、診療ガイドラインと医薬品コスト、病院フォーミュラリーと薬価、に関する調査を実施した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 津谷喜一郎, 菊池健太郎. 厚生労働省科学研究費補助事業による20の診療ガイドラインがカバーする医療費の推定. *臨床薬理* 2004; 35(1): 140S.
- (2) 後藤真寿美, 内田信也, 渡邊裕司, 中野眞汎, 大橋京一. 浜松医科大学附属病院におけるHMG-CoA還元酵素阻害薬の使用実態調査. *臨床薬理* 2004; 35(1): 162S.
- (3) 山之内恒昭, 永田佳恵, 川尻憲行, 三村泰彦, 川上純一, 足立伊佐雄. 富山医科薬科大学におけるモルヒネ製剤の使用状況. *薬学雑誌* 2004; 124(1): 13-18.

2. 学会発表

- (1) 津谷喜一郎, 菊池健太郎. 厚生労働省科学研究費補助事業による20の診療ガイドラインがカバーする医療費の推定. 第24回日本臨床薬

理学会年会, 横浜, 2004年12月12日.

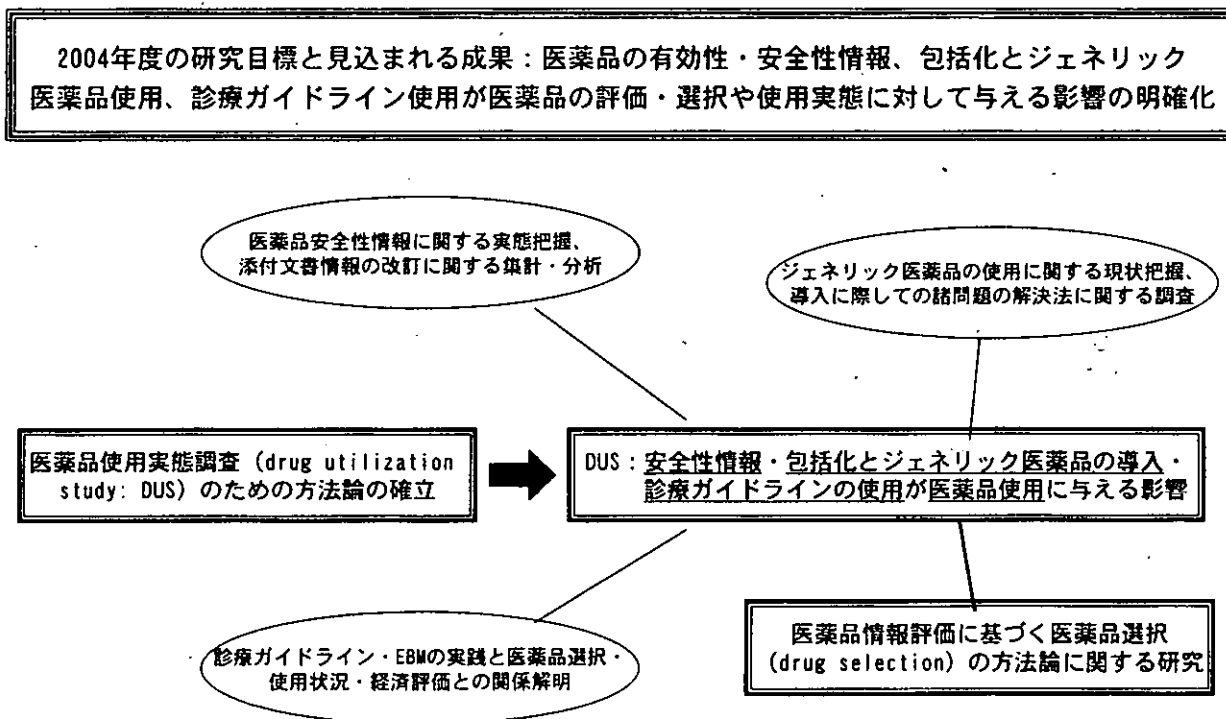
- (2) 後藤真寿美, 内田信也, 渡邊裕司, 中野真汎, 大橋京一. 浜松医科大学附属病院におけるHMG-CoA還元酵素阻害薬の使用実態調査. 第24回日本臨床薬理学会年会, 横浜, 2004年12月12日.
- (3) 山之内恒昭, 永田佳恵, 川尻憲行, 三村泰彦, 川上純一, 足立伊佐雄. 富山医科薬科大学におけるモルヒネ製剤の使用状況. 第13回日本医療薬学会年会, 神戸, 2003年9月26日.
- (4) Tsutani K. Drug Selection: Pharmacoeconomics. 8th World Congress on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Brisbane, Austria, August 2004. (planned)
- (5) Kawakami, J., Yamada, A., Mimura, Y.,

Adachi, I. Update of Safety Information on Drug Interactions in Japan. 64th International Congress of FIP (The International Pharmaceutical Federation). World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2004, New Orleans, LA, USA, Sep. 2004. (planned)

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1. 特許取得
なし
- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他
なし

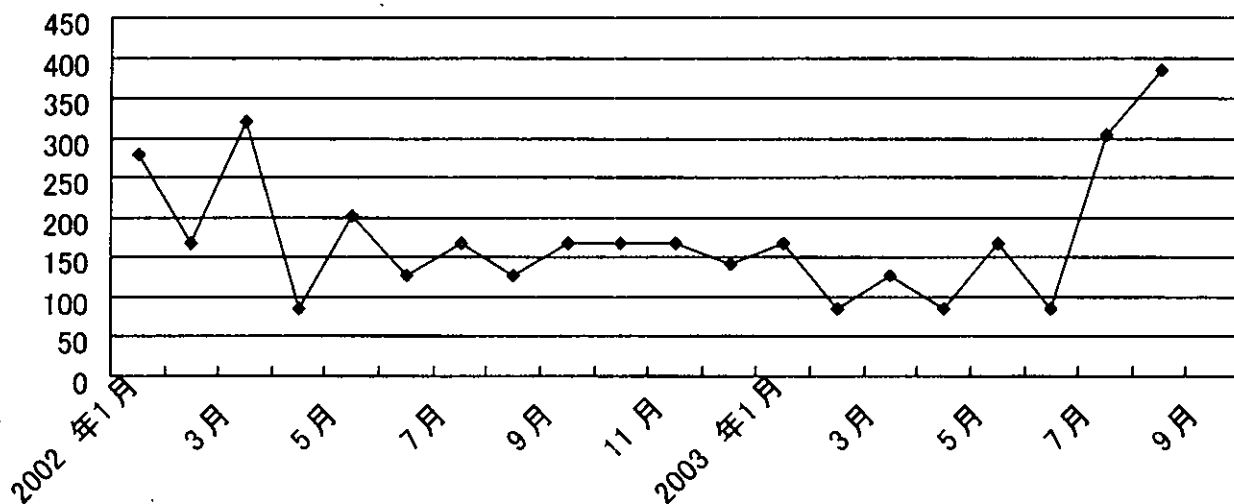
Fig. 1. 本研究の概要図



平成15年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）包括化・後発品使用・診療ガイドライン使用の中での安全性確保を指向した医薬品実態調査と病院医薬品選択の方法論のモデル構築（主任研究者：伊賀立二）

Fig. 2. 富山医科薬科大学附属病院における神経科での(A) プロチアデン®錠25mg (塩酸ドスレピン) と (B) メレリル®錠10mg (チオリダジン) の使用量変化 (単位:錠、2002年1月 2003年9月)

(A) プロチアデン®錠25mg (塩酸ドスレピン) の使用量変化 (単位:錠)



(B) メレリル®錠25mg (塩酸ドスレピン) 使用量変化 (単位:錠)

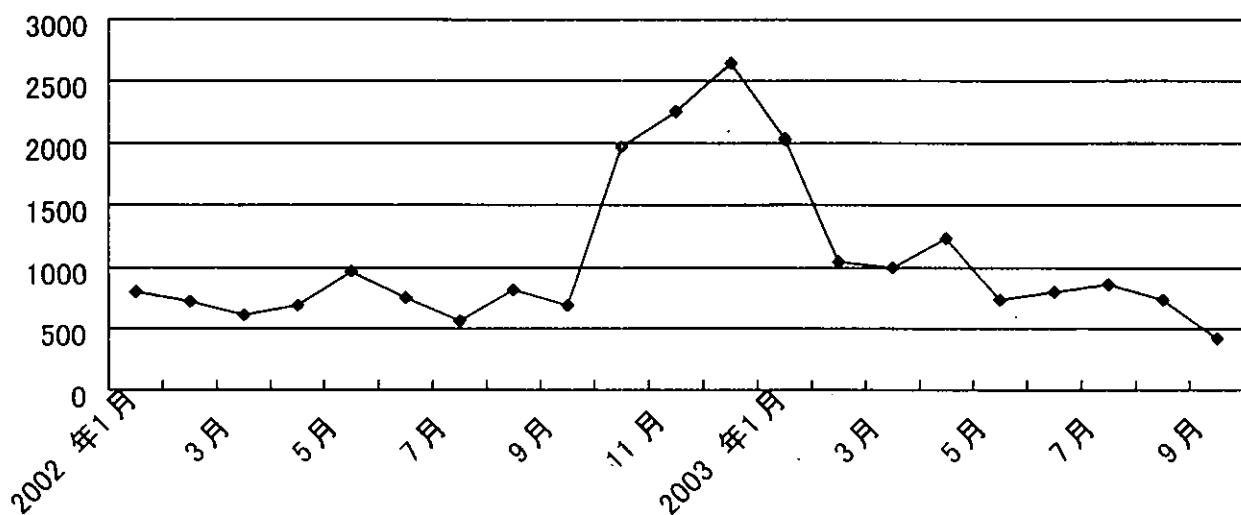
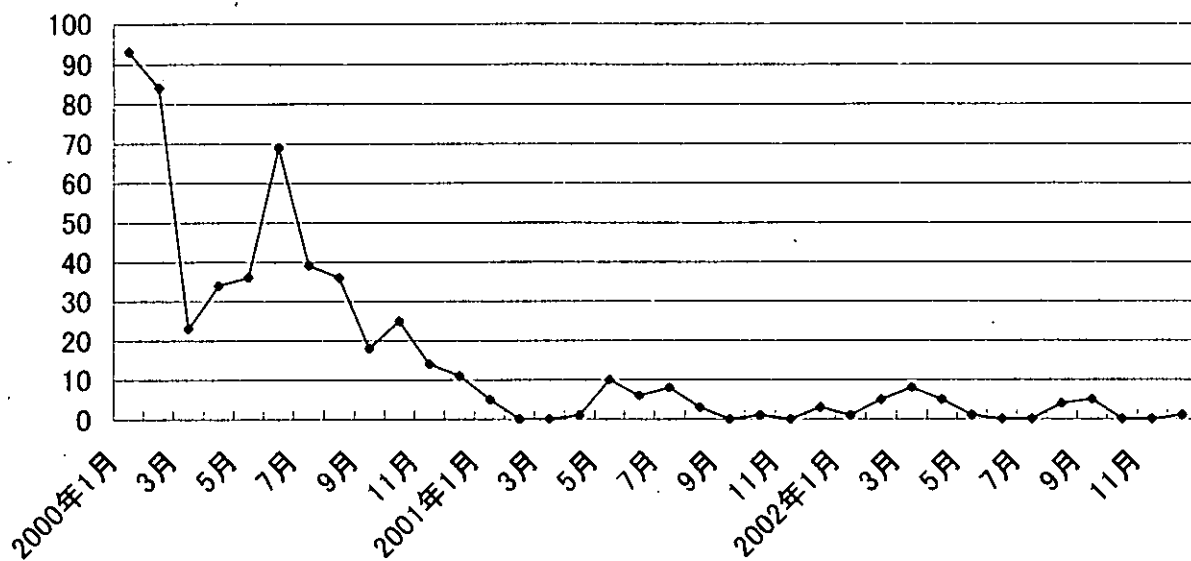


Fig. 3. 富山医科薬科大学附属病院における小児科でのボルタレン®サボ12.5mg (ジクロフェナクナトリウム坐薬) の使用量変化 (単位: 個、2002年1月 2002年12月)



厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価事業）
分担研究報告書

日本における薬物間相互作用に関する医薬品情報の最新化に関する調査

分担研究者 鈴木洋史 東京大学附属病院薬剤部
研究協力者 川上純一 富山医科薬科大学附属病院薬剤部

研究要旨: 頻繁に更新される医薬品の安全性に関する情報を把握することは、医師、歯科医師、薬剤師、看護師、その他の医療従事者にとって医薬品適正使用やリスクマネジメントの観点から極めて重要である。本研究では、医薬品相互作用に焦点をあてて、日本において市販されている医療用医薬品に関して、どのような新しい相互作用情報が追加されているのか、近年の動向を調査した。そして、病院薬剤部において必要な医薬品相互作用に関する情報活動について考察した。調査機関は、2000年1月から2003年12月までの4年間とした。調査対象は、日本において市販されている全ての医療用医薬品の添付文書とした。医薬品安全対策情報 医療用医薬品使用上の注意改訂のご案内（Drug Safety Update）（編集・発行：日本公定書協会、日本製薬団体連合会）をデータソースとした。ハンドサーチにより、相互作用に関する改訂内容を、重要度、カテゴリー、相互作用機序、情報の根拠に基づいて分析した。日本においては、2000年以降、年間約100件（禁忌は約20件）の医薬品相互作用情報が毎年新たに追加されていた。相互作用機序では、薬物代謝（約50%）、次いで薬力学的相互作用（約30%）に関する改訂が多かった。薬物代謝に関しては、P-450分子種、特にCYP3A4を介した相互作用が多数改訂されていた。最新化される相互作用の約40%にしか参考文献が引用されていなかった。また、参考文献が引用されていても、そのうち約60%は改訂報告から4年以上前の古い文献であった。したがって、病院薬剤部では相互作用に関して最新化（Up-Date）される情報とその根拠を常に把握することが重要である。その更新情報を網羅して検索もできるような公的archive（web上で公開されているdata baseなど）の早期設置が望まれる。

A. 研究目的

近年、薬剤師が医薬品の適正使用に関して担うべき役割はより重要なものとなってきている。「医薬品は、それがどんなに有効性の高い医薬品であっても、適切に使用されるための情報が備わっていないければ、医療に貢献することができない。医薬品は情報と一体となってはじめてその目的を達成できるものである」（医薬品情報提供のあり方に関する懇談会最終報告、平成13年9月27日）とされるとおり、医薬品の適正使用と医薬品情報は密接な関係にあり、薬剤師がその責務を果たすためには医薬品情報について熟知しておかなければならない。

一方、きわめて多岐に渡る情報が、様々な形式

や手段によって医療機関や医療従事者に提示されている。例えば、国内でみてみると紙媒体のものでは、新薬インタビューフォーム、医薬品服薬指導情報集、日本医薬情報センターの編集による医薬品情報、医薬品安全対策情報（Drug Safety Up-date: DSU）などがある。また公的な機関が運営しているWeb上の情報源としては、「医薬品情報提供システム」に新薬の承認に関する情報、医薬品・医療用具等安全性情報などがある。平成14年度における添付文書の改訂は171件（医薬品一種一件計算）行われており、新薬審査は49件行われている。また、患者向けに作成されている情報や企業・団体が提供している医薬品情報などが掲載され、量的にはすでに莫大な情報が存在している。

薬剤師の実務について考えた場合、医薬品使用のリスクマネージャーとして日常の医療薬剤業務の中で入手したこれら最新化された医薬品情報を取捨選択し、現在使っている医薬品を絶えず評価し続ける必要がある。この場合の評価とは、副作用、相互作用などの安全性に関すること、適正な使用に関すること、製品の安全性や保管に関することなど医薬品に関するあらゆる情報から、医薬品として利用できるかどうかを判断するものと考えている。特に処方監査においては、副作用や相互作用等に関する新鮮な情報を収集・評価することがいかに重要であるかは言うまでもない。

薬理作用の強い医薬品の実用化や高齢化社会の進展に伴う多科受診の一般化などもあり、相互作用を含めた医薬品使用について一層の注意が必要になっている。これを反映して、それぞれの医薬品について相互作用を含めた安全性情報を把握することが非常に重要なものとなる。しかし、個々の医薬品に関する安全性情報は、常にUp-dateされている可能性があり、医療従事者にとって各医薬品の最も新しい情報（最新化された情報）を入手し、有効に活用することが必須である。近年では医薬品情報の更新頻度も上がってきており、例えば1999年までは年数回の発行だった「医薬品・医療用具等安全性情報」（厚生労働省）が、現在では一ヶ月毎に発行されるようになっている。しかし、薬物間相互作用に関して、近年はどのような情報の改訂や更新がなされているのか、その現状を分析・評価した報告はほとんどなされていない。

本研究では、医薬品相互作用に焦点をあてて、日本において市販されているすべての医療用医薬品に関して、どのような新しい相互作用情報が追加・最新化されているのか、近年の動向を調査した。そして、病院薬剤部において必要な医薬品相互作用に関する情報活動について考察した。

B. 研究方法

初めに、医薬品相互作用情報を収集できる情報源・媒体の選択を行なった。医療関係者向けとして、以下の様々な医薬品情報が存在した。

- 1) 医薬品の使用に当たっての基本情報等
添付文書、製品情報概要、インタビューフォーム、使用上の注意の解説、再審査・再評価結果のお知らせ文書（製薬企業作成）。

- 2) 安全性に関する情報
使用上の注意の改訂指示、医薬品等安全性情報、医薬品等関連医療事故防止対策、緊急安全性情報（ドクターレター）に関する発表資料（厚生労働省作成）。
緊急安全性情報（ドクターレター）、使用上の注意改訂のお知らせ文書、医薬品安全対策情報（DSU）（製薬企業作成）。
- 3) 副作用が疑われる症例報告に関する情報（厚生労働省作成）
- 4) 新薬の承認に関する情報
審査報告書（厚生労働省作成）。
試験成績（製薬企業作成）。
- 5) 医薬品等の回収に関する情報（製薬企業作成）
- 6) 医療用医薬品品質情報集（日本版オレンジブック）（厚生労働省作成）
- 7) 薬価基準（厚生労働省作成）

これらの中から、網羅性、信頼性、最新性の基準を考慮して、薬事法で「用法、用量その他使用及び取扱い上の必要な注意」を記載することが規定された「添付文書」中の「使用上の注意」に含まれる相互作用情報を抽出することとした。しかし、添付文書の更新情報（更新内容や履歴）は添付文書自体にはほぼ残っていない（最大一ヶ月前までの添付文書の更新情報は「医薬品情報提供HP」でも公開しているが詳しい更新内容は掲載されていない）。

そこで、添付文書の使用上の注意に関する改訂情報が記載されている「医薬品安全対策情報（DSU）」を調査対象とした。DSU（編集・発行：日本公定書協会、日本製薬団体連合会）は、国内で販売される医薬品の添付文書にある「使用上の注意」改訂情報をほぼ網羅（例外は海外製薬企業のオーファンドラッグ一種のみ）している。

2000年1月から2003年12月の4年間に発行されたDUSにおいて、添付文書の相互作用項目の改訂全434件について、以下の分類にしたがって集計した。

- 1) 相互作用機序
吸収、分布、代謝（P-450分子種、阻害・競合阻害・誘導）、排泄、薬理作用、機序不明。
- 2) 改訂箇所
併用禁忌、併用注意、概要。

3) 重要度

最重要、重要、その他。

併用禁忌と概要については、相互作用機序に細分類して集計した。

添付文書改訂データと比較するために、PubMedを使用して、1999年1月から2003年12月までの過去5年間にNEDLINEに掲載されている学術雑誌での相互作用文献数の調査を行った。キーワードとして、各機序（吸収 absorption、分布 distribution、代謝 metabolism、排泄 excretion、薬力学的相互作用 pharmacodynamics）と相互作用 interactionとのAND検索を行った。また、エビデンスレベルの高い臨床研究論文を集計するために、Publication TypeをRCT（ランダム化比較試験）に制限した。同様の検索をP450分子種と相互作用をキーワードとして行った。

添付文書改訂情報には、改訂に対する参照文献が引用されている場合と「企業報告」と記載されている場合があり、それ以外は何も記載されていない。それらの数を集計し、さらに改訂に引用された文献が当該改訂から過去何年以内に公表された文献であるかを調査した。

C. 研究結果

Fig.1.1と1.2にはそれぞれ「2000年-2003年における相互作用改訂の機序別分類」の件数と比率を、Table.1にはその集計数を示した。2000年から2003年までの相互作用改訂の機序について分類すると、代謝に関する改訂は2000年が最も多く、年を追うごとに減少しているが、どの年においても他の機序に比べて多くなっていた。集計した4年間を平均すると、年間約50%弱が代謝に関する改訂（2000年63%、2001年39%、2002年49%、2003年40%）であった。次に多いのが薬力学的相互作用（以下「薬理」）であり、各年度において代謝に次いで改訂が多い機序であった。薬理に関する改訂は全体の20%を下回ることはなかった（2000年27%、2001年39%、2002年20%、2003年28%）。吸収・排泄に関しては、どの年にも改訂が行なわれているが、10件を超えることは殆どなかった。分布に関する改訂は、今回の集計期間（2000年から2003年）では殆ど行なわれていなかった。

Fig.2.1と2.2にはそれぞれ「2000年-2003年における相互作用改訂の代謝酵素（P-450分子種）別分類」件数と比率を、Table 2にはその集計数を示した。改訂の最も多かった代謝に関して注目すると、その殆どが代謝酵素であるP450分子種に関係するものであった。そこで代謝に関する改訂を代謝酵素別（P450分子種別）に分類した。その結果として、P450分子種のうちCYP3A4が、他のP450分子種に比べて全ての年で最も多くの改訂が行なわれていた（2000年73%、2001年35%、2002年45%、2003年52%）。2000年が集計期間の中で最も多くの改訂が行なわれており、他の年と比べると特にCYP3A4では2倍（58件）、CYP1A2では10倍以上（31件）の改訂が行なわれていた。しかし、他の分子種には大きな変化は見られなかった。CYP3A4を除いたP450分子種で2000年のCYP1A2を除くと、ほぼ全てが一桁台の改訂にとどまっていた。また、分子種の特定されていないもの（Fig.2.1、2.2、Table.2では「特定されず」にあたる）に関しては、2000年（32件）と2001年（23件）に比べて2002（4件）と2003年（8件）では大きく減少していた。「その他」に分類されているものは、腸内細菌叢による代謝抑制などが該当した。

Fig.3には「2000年-2003年における代謝に関する相互作用改訂内の代謝酵素に対する作用別分類」を、Table 3にはその集計数を示した。各代謝に関する相互作用改訂について、代謝酵素への作用を阻害・競合阻害（明記されているもの）・誘導の三種に分類した結果、2000年の添付文書改訂薬剤（以下、本剤）の代謝酵素誘導に対しては47件と他をよりも多い結果となった。そして、代謝酵素阻害薬剤の追記のあった改訂（Fig.4、Table.3では「本剤の代謝酵素阻害」）では2000年22件、2001年21件、2002年16件、2003年、13件であり、添付文書改訂薬剤による他剤の代謝酵素阻害の追記（Fig.4、Table.3では「本剤による代謝酵素阻害」）では2000年13件、2001年21件、2002年14件、2003年11件であった。他の代謝についての改訂は集計期間を通して一桁台であった。

Fig.4.1と4.2にはそれぞれ「2000年-2003年における相互作用改訂箇所別分類」の件数と比率を、Table 4にはその集計数を示した。相互作用の改訂箇所について分類すると、「併用禁忌」・「併用注意」・「相互作用の概要」（以下、「概要」と

略す)の3箇所に分けられ、それらの中では「併用注意」が最も多かった。また、概要については2000年には1件の改訂もなかった。2001年以降は各改訂箇所についての割合に10%以上の変化は見られなかった。

Fig.5.1と5.2にはそれぞれ「2000年-2003年における併用禁忌改訂内機序分類」の件数と比率を、Table 5にはその集計数を示した。「併用禁忌」に改訂があったものを更に相互作用機序によって分類すると、2001年以外は代謝に関する改訂が他の機序に比べて最も多いが(2000年71%、2002年54%、2003年70%)、2001年だけは薬理に関する改訂が最も多かった(2001年52%)。また、この年(2001年)は薬理に関する改訂が集計期間の中で最も多かった(16件)。なお、代謝に関する改訂が最も多かった年は2000年であった。他の機序に関しては、今回の集計期間では排泄に関する改訂が2000年の1件(「ザルトプロフェンの腎におけるプロスタグランジン生合成抑制作用により、メトトレキサートの腎排泄が減少」の追記)であった。

Fig.6.1と6.2にはそれぞれ「2000年-2003年における併用禁忌改訂内の代謝酵素(P-450分子種)別分類」の件数と比率を、Table 6にはその集計数を示した。「併用禁忌」に改訂があったものの中では、代謝が他の機序に比べて最も多かったため、更に代謝について分類した。2001年を除くとCYP3A4が最も多くの割合を占めていた(2000年63%、2001年25%、2002年86%、2003年67%)。2001年はCYP2D6が最も多い割合を占めていた(35%)。CYP1A2・2C9・2C19に関する「併用禁忌」での改訂は調査期間内では行なわれていなかった。

Fig.7には「2000年-2003年における相互作用概要内分類」の件数を、Table 7にはその集計数を示した。相互作用概要に関する改訂は、2000年には全く見られなかった。またその内容を大きく分類すると、P450関連のもの、その他に分けられた。92件の改訂のうち88件がP450関連であり、残りの4件は「胃酸分泌抑制作用により併用薬剤の吸収を上昇または低下させる恐れ」「主要代謝酵素がMAO(モノアミンオキシターゼ)である」等の追記であった。

Fig.8.1と8.2にはそれぞれ「2000年-2003年における相互作用概要改訂内P-450分子種別分類」の件数と比率を、Table 8にはその集計数を示した。相互

作用概要内改訂をP450分子種別に分類すると、改訂のなかった2000年を除く全ての年でCYP3A4が最も多かった(2001年21件、2002年22件、2003年13件)。また2002年と2003年では、CYP3A4が全体の50%を超えており(2002年65%、2003年75%)他の各分子種は20%未満であった。2001年においては、CYP3A4は全体の36%となっており、CYP2D6が全体の29%(17件)を占め、他の分子種も集計期間で最も多い改訂件数になっていた。

Fig9.1と9.2にはそれぞれ「2000年-2003年における相互作用概要改訂内容分類(代謝酵素に対する基質薬物・阻害薬物・誘導薬物)」の件数と比率を、Table 9にはその集計数を示した。集計期間内で起こった相互作用概要内改訂の殆どがP450分子種関連だったことから、これら代謝酵素と添付文書改訂の起こった薬剤との関係を分類・集計した結果、(改訂の行なわれなかった2000年を除く)どの年においても「基質薬物」が最も多かった(2001年59件、2002年38件、2003年18件)。すなわち、「本剤は酵素○○で主に代謝される」との追記が最も多かった。2001年から経年的に相互作用概要の年間改訂件数は減少しているが、「基質薬物」が50%以下になることはなかった(2001年91%、2002年69%、2003年95%)。「阻害薬物」はどの年も数%存在し、改訂のない年は2001年以降なかった。「誘導薬物」は2002年の12件のみでDSUのNo.108(2002年4月号)にそのうち9件が掲載された。

Fig10.1にはPubMedで検索した「相互作用機序別文献数」を、Table 10にはその集計数を示した。今回の条件での文献数では、代謝に関するものが最も多く(1089本)、次いで吸収(619本)、分布(208本)、薬理(101本)、排泄(52本)の順となった。代謝は次に多い吸収の二倍近い文献数であった。しかし、添付文書の場合とは異なり、分布に関するものが比較的多く、逆に薬理に関する報告は少ないことが分かった。

Fig.11.1と11.2にはそれぞれ「1999年-2003年におけるP-450分子種別RCT文献数」の件数と比率を、Table 11にはその集計数を示した。各P450分子種に関する本条件(RCT)での文献では、1999年から2003年までの各年での文献数を集計した。集計期間を通してCYP3A4が最も多かった(1999年36本、2000年27本、2001年26本、2002年27本、2003年24

本)。また、CYP3A4はどの年でも他の分子種と2倍以上の件数であり、その比率も50%前後を維持した(1999年47%、2000年57%、2001年48%、2002年46%、2003年46%)。全体として次に多いのが総件数ではCYP2D6であるが、年によっては他の分子種と入れ替わることが見られた。

Fig.12.1と12.2にはそれぞれ「2000年-2003年における相互作用改訂について添付文献の有無による分類」の件数と比率を、Table 12にはその集計数を示した。各相互作用改訂に添付されている文献の有無について調査した結果、文献付の改訂は2000年51件、2001年50件、2002年32件、2003年24件となっており、ほぼ改訂総計変化と一致した(2000年134件、2001年133件、2002年81件、2003年80件)。しかし、「企業報告」の場合2000年では22件、2001年では65件、2002年では37件、2003年では46件と必ずしも改訂総計変化と一致した動きを見せなかった。これは何の記載も無かった改訂(Fig.12では「記載なし」とした)でも同様であった(2000年61件、2001年18件、2002年12件、2003年10件)。また、比率で見ると引用付きの改訂は30%から40%を推移しているのに対して(2000年38%、2001年38%、2002年40%、2003年30%)、何の記載も無かった改訂は2000年こそ48%であったが、それ以降は2001年14%、2002年15%、2003年13%とであり、「企業報告」は2000年16%、2001年48%、2002年45%、2003年57%となった。

Fig.13には「2000年-2003年における相互作用改訂添付文献の発表年別分類」を示した。引用されている文献について、各文献の公表された(雑誌に掲載された)時期について年を基準として分類・集計を行なった結果、添付文書の改訂の前年から20年近くに渡って存在しており、中には1950年代の文献を掲載しているものもあった(2000年調査分)。

Fig.14には「2000年-2003年における相互作用改訂の添付文献についてDSU掲載年から5年未満に発表された文献比率」を、Table 13にはその集計数を示した。5年未満を基準に各改訂の添付文献の発表時期を分け、5年以上過去の文献と比較した結果、2000年では35%、2001年では54%、2002年では43%、2003年では35%であった。

Table.14には「DSUでの重要指定改訂と厚生労働省指示改訂の薬剤一覧」を示した。DSUにおいて

重要に指定されている改訂と厚生労働省による改訂指示はDSU集計期間では6件が一致した。

D. 考察

1. 相互作用機序分類

まず、ほぼ集計期間全体を通して代謝に関する相互作用情報の改訂、その中でもP450関連の改訂が最も多かったのが特徴的であった。「併用禁忌」、「相互作用の概要」のいずれの項目においても相互作用機序では代謝に関する改訂が最も多い結果となった。この傾向には、Fig.10の様な近年の報告されている文献の傾向と関連していると考えられる。また、薬力学的相互作用(以下、薬理作用)については、相互作用改訂全体では常に代謝に関する改訂の次に多く、「併用禁忌」の項目では2001年に52%(Fig.5.2)を占め、代謝を超えた年もあった。しかし、Fig.10では、薬理作用を含む相互作用関連の文献数は代謝、吸収、分布に次いで4番目になっている。薬理作用に関する文献101件に対し、吸収に関するそれは600件であり約6倍の違いがある。今回の文献を集計する上での制限やキーワードの選択基準を変化させるなどによってこの文献数も変化するかもしれないが、最新の文献の発表傾向が医薬品添付文書の改訂傾向に必ずしも反映されるとは限らず、他の要因が存在する可能性が示唆された。

代謝に関する相互作用情報の改訂の内容として殆どがP450関連であったが、全体を通してP450分子種の中で最も多かったのはCYP3A4であった(Table.2)。この傾向は「併用禁忌」の中でも同様である。CYP3A4は判明している基質、阻害剤、誘導剤ともP450分子種の中で最も多く、Fig.11.1と11.2から分かるように近年最も研究されている分子種である。またTable.2ではP450関連であるが分子種の特定されていないもの(図表では「特定されず」と記載)の件数の変化が確認できる。この「特定されず」の件数は2000年、2001年と2002年、2003年に大きな差がある。これは、やはり基礎や臨床の分野において各薬剤に対する代謝酵素であるP450分子種の解明が年々進んでいることと大きく関係していると考えられる。更にFig.3やTable.3のような代謝酵素に対する作用という観点から見ると、2000年の酵素誘導を除くと、併用薬剤による代謝酵素阻害の改訂が最も

多くなっている。改訂本剤による併用薬剤の代謝酵素を阻害する場合（Figでは「本剤による代謝酵素阻害」と比べてそれほど大きな差があるわけではない。代謝酵素の基質薬剤と阻害薬剤との関係から互いの新規情報により添付文書改訂が行なわれることを考えれば大きな差は出ないと考えることもできる。また2000年の酵素誘導に関しては「医薬品・医療用具等安全性情報No.160」で報告されたSJW（セント・ジョーンズ・ワート（学名：Hypericum perforatum, 和名：セイヨウオトギリソウ）によるP-450分子種の誘導（特にCYP3A4,CYP1A2）によるものと考えられる。

2. 相互作用の概要

「相互作用の概要」改訂で新たに加えられる情報の殆どはP450関連であった。最も多かったのは他の集計結果と同様にCYP3A4関連となるのだが（Fig.8.1と8.2, Table.8）、それぞれの相互作用概要改訂のあった薬剤と代謝酵素であるP450分子種との関係については、その多くが基質であることを報告するものであった（Fig.9.1, 9.2, Table.9）（例：「本剤は肝臓において主にCYP3A4によって代謝される」）。この相互作用概要についての改訂が現れるのは2001年3月からであるが、その前後に医薬品添付文書の記載方法に相互作用概要についての規約が作られたという情報は得られなかった。添付文書の記載項目・記載順序・記載の仕方は旧厚生省による「医療用医薬品添付文書の記載要領等の改正」通知（平成9年4月25日薬発第606号、同第607号、薬安第59号）によって定められている。これによると添付文書の記載要領としては「相互作用」の項目には「併用禁忌」及び「併用注意」の2項目にしか分かれていない。このことから推測するに、「相互作用の概要」とは、各製薬企業の判断によって、例えば「薬剤〇〇の肝臓における主な代謝酵素は××である」という確かなEvidenceを持った情報が医薬品情報として必要であると認識して追加した、相互作用における注意事項（「使用上の注意」の中の項目に「重要な基本的注意」という項目が別にある）であると考えられる。確かにこれだけ多くの代謝（特にP450分子種）に関する改訂が行われる現実において、添付文書に全ての併用薬剤ごとの代謝酵素阻害による血中濃度上昇・低下や作用の増強・減弱などを記載するよりも、「相互作用」の

項の頭に「相互作用の概要」という形で代謝酵素に対する基質、阻害、誘導についての情報を記載することは医療現場での応用を考えた場合有効であるかもしれない。しかし、現在のところこれらの記載には統一性が無く、P450分子種特定がされているが「相互作用の概要」（またはそれに準じた項目）が無い添付文書も多く、「併用注意」内に『肝代謝酵素2D6を阻害する、または代謝される薬剤』といった薬剤を指定しないものなどもあった。添付文書記載についての統一性はまだ低いと考えられる。

3. 引用されていた参考文献

引用文献の付いていた改訂は約30~40%であった。改訂年から10年以上前の文献であることも多く、中には40年以上も昔の文献もあり、何を意図してこの文献を紹介するのかわからないものもあった。このことから、これらの紹介された参考文献は改訂の直接根拠となる文献であるとは必ずしも考えられない。相互作用情報は製薬企業にとってもネガティブな情報でもあることから全てを公表することは難しいのかもしれないが、添付文書における相互作用の改訂は医療現場での医薬品使用を大きく制限することから、その直接根拠が公表されていることが望まれる。また、DUS上で根拠となる文献が発表されない場合でも、それに関連した学会報告など抄録が入手できる場合もあるため、病院薬剤部を中心として医療機関の情報部門は、相互作用に関して最新化（Up-Date）される情報とその根拠を常に把握することが必要である。

4. 厚生労働省の改訂指示とDSUの重要度との関係

厚生労働省の改訂指示では基本的に副作用・相互作用症例の報告が記載されており、Evidenceとして一定の価値が認められる。DSUで「重要」とされている改訂との一致は10件中6件であるが半数以上が一致していると考えられる。調査した4年間においてDSUで「重要」指定されたのは8件であり、「重要」指定の理由として厚生労働省の改訂指示が影響を与えているのかもしれない。また、DSUでの「重要」指定改訂はほぼ全てが禁忌改訂であるが、チオリダジン・塩酸チオリダジン（1999年、1988年、1986年の3本）を除いて参考文献が引用されていなかった。これについては、

先の項目でも記したが、病院薬剤部においては相互作用の直接根拠となるEvidenceの積極的な収集が必要である。

また、現状では、DUSに収載される様な更新情報を網羅して検索できるような公的archiveは存在しない（医薬品情報提供ホームページでは、厚生労働省から改訂指示のあった相互作用のみが掲載されており、製薬企業の自主改訂についてはそれを網羅して掲載されていない）。今後は、相互作用とそのエビデンスに関する最新化情報が検索できるweb上で公開されるdata baseなどの早期設置が望まれる。

E. 結論

日本において市販されている医療用医薬品に関して、どのような新しい相互作用情報が追加されているのか、近年の動向を調査した。2000年以降、年間約100件（禁忌は約20件）の医薬品相互作用情報が毎年新たに追加されていた。最新化される相互作用の約40%にしか参考文献が引用されておらず、そのうち約60%は改訂報告から4年以上前の古い文献であった。病院薬剤部では相互作用に関して最新化（Up-Date）される情報とその根拠を常に把握することが重要である。また、その更新情報早期設置が望まれる。

を網羅して検索もできるような公的archiveの早期設置が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Kawakami, J., Yamada, A., Mimura, Y., Adachi, I.: Update of Safety Information on Drug Interactions in Japan. 64th International Congress of FIP (The International Pharmaceutical Federation). World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2004, New Orleans, LA, USA, Sep. 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし