

副作用収集に及ぼす影響因子と問題点 —国立病院、ナショナルセンターに対する調査結果と 国立循環器病センターにおける副作用収集状況の分析—

小竹 武*, 高田充隆, 橋本博史, 和田恭一, 柴川雅彦
国立循環器病センター薬剤部

Study on Awareness of Adverse Drug Reactions in Hospitals —ADR Awareness Investigated through Questionnaire Sent to National Hospitals, and Situation at National Cardiovascular Center—

Takeshi Kotake*, Mitsutaka Takada, Hiroshi Hashimoto,
Kyouiti Wada and Masahiko Shibakawa
Department of Pharmacy, National Cardiovascular Center

〔Received March 31, 2004〕
〔Accepted August 16, 2004〕

Up till now, the major drug information-related activity of hospital pharmacists has been to disseminate drug safety information issued by the Ministry of Health, Labour and Welfare. However, another important activity of pharmacists is noting adverse drug reactions (ADR) occurring in their own hospital and informing other medical staff about them. This information should also be reported to the Ministry of Health, Labour and Welfare so that the adverse reactions may be widely known among the medical community. In order to investigate the extent that pharmacists actually conduct such activities, a questionnaire survey was sent to 62 national hospitals and the number of ADR reports to the Ministry of Health, Labour and Welfare from 189 national hospitals in fiscal 2003 was investigated. The results indicated that most hospitals were insufficiently aware of the ADRs that occurred. A major reason for this was considered to be the lack of systems for collecting and reporting adverse reactions. Pharmacists were found to be involved in 78% of ADR reports. For the National Cardiovascular Center, the survey showed that the introduction of an ADR collecting system in which pharmacists played a leading role had significantly increased the number of ADR reports to the Ministry of Health, Labour and Welfare. Moreover, 37% of the reported ADRs were related to safety information from the Ministry of Health, Labour and Welfare. The survey results also suggested that providing safety information to physicians is effective in improving safety in the use of drugs. Although medical staff were only aware of about 3% of the ADRs, the crucial role of pharmacists in collecting and reporting ADRs was recognized.

Key words — adverse drug reactions, questionnaire survey, safety information, Ministry of Health, Labour and Welfare

緒 言

医薬品には、薬剤安定性、副作用、相互作用、使用方法、配合変化などさまざまな情報があり、それらを収集し、管理することは非常に重要な業務である。その情報の一端である施設内で発生した副作用(薬物療法において有害、無害を問わず、目的とする作用以外の薬物反応)

に関して、従来、薬剤師は外部から情報を受け、薬局内のみで、処理してしまうことが多く見受けられた。近年では、その収集方法の一環として、薬剤管理指導業務の重要性が、指摘されている。また、2003年5月15日の医薬発第0515014号の通知において、2003年7月から入院期間の延長等を伴う重篤な副作用報告が義務付けられ、国立病院、療養所、ナショナルセンターの施設から厚生労働省への報告件数は増加したが、施設によっては、い

* 大阪府吹田市藤白台5-7-1; 5-7-1, Fujisirodai, Suita-shi, Osaka, 565-8565 Japan

まだ副作用の発生を医師から受動的に提供され、副作用の十分な把握が困難な状況も少なくないと思われる。

そこでまずわれわれは、全国の国立病院およびナショナルセンターにおける副作用の把握状況、報告件数等についてアンケート調査を行うとともに、全国の国立病院、療養所およびナショナルセンターにおける平成15年度の厚生労働省への医薬品安全性情報(薬物の有害と考えられる作用についての情報)報告件数とさらに当センターにおいて平成11年5月より稼動した副作用情報収集体制導入に際して、導入前後の副作用把握件数の違い、厚生労働省への報告件数、副作用情報の内容等を分析し、副作用情報把握に影響を及ぼす因子などの検討を行った。

方 法

1. 全国の国立病院、ナショナルセンターの副作用情報把握状況等アンケート調査および全国の国立病院、療養所およびナショナルセンターの平成15年度厚生労働省医薬品安全性情報報告件数

国立病院、ナショナルセンターの62施設を対象とし、平成10年4月から平成13年12月までの副作用把握件数、副作用報告者内訳の割合、薬剤管理指導担当薬剤師数と副作用把握件数の関係、薬剤管理指導請求患者数と副作用把握件数の関係、副作用収集不足の理由をアンケート調査し、それぞれの項目の関連についての検討を行う。さらに、全国の国立病院、療養所およびナショナルセンター189施設の平成15年度に厚生労働省へ報告された医薬品安全性情報を報告者、月別に集計し、通知による報告義務化が及ぼす報告件数の動向を調査する。さらに平成15年度にまったく報告件数がなかった施設数の割合を算出する。

2. 当センターにおける入院患者医薬品副作用収集体制システム導入前後の厚生労働省報告件数、副作用把握件数の違い、薬剤管理指導との関連、入院患者数との関連、被疑薬の傾向、副作用症状の頻度、医薬品副作用情報との関連についての調査

平成7年4月から平成14年3月の入院患者医薬品副作用把握件数、厚生労働省報告件数、薬剤管理指導担当薬剤師数、薬剤管理指導患者数を調査集計した。また平成11年4月から平成14年3月までの被疑薬の薬効分類別統計、副作用症状 MedDRA/J 分類別統計、入院患者の年齢層別統計から副作用の把握頻度、当センターが厚生労働省へ報告した医薬品安全性情報と関連があると考えられる厚生労働省から出された医薬品安全性情報の検討を行う。

結 果

1. 全国の国立病院、ナショナルセンターの副作用情報把握状況等アンケート調査および全国の国立病院、療養所およびナショナルセンターの平成15年度厚生労働省医薬品安全性情報報告件数

平成10年4月から平成13年12月までの62施設の国立病院、ナショナルセンターのアンケート結果から副作用把握件数別に施設数を集計したところ、副作用把握件数10件以下の施設が半数以上の33施設もあり、101件以上の施設が4施設と少なかったことから、副作用収集業務に定着していない現状が明らかとなった(図1)。

薬剤管理指導患者数と副作用把握件数については、相関は認められず、各施設における副作用収集の取り組みに差が認められた(図2)。

また、薬剤管理指導担当薬剤師数と副作用把握件数については、相関は認められなかったが、担当薬剤師数が15名以上の施設において、副作用把握件数が特に多い施設がみられた(図3)。

厚生労働省への医薬品安全性情報報告者の内訳は、医師22%、薬剤師28%、医師、薬剤師合同が50%であり、医薬品安全性情報報告に関して平成15年度の全施設の結果とほぼ同等の3/4以上の報告で薬剤師が関与していることがわかった(図4)。

医薬品安全性情報報告数が少ないことに対しての理由として、医薬品安全性情報報告のシステム(収集体制、報告基準、コンピュータシステム)が完備できていない

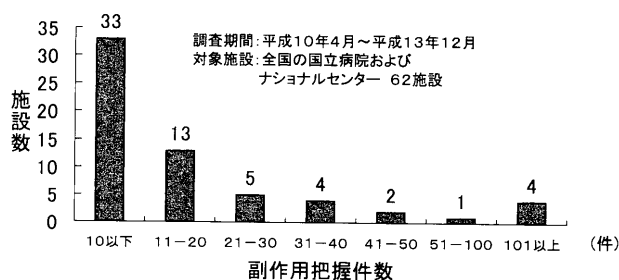


図1. 副作用把握件数別施設数

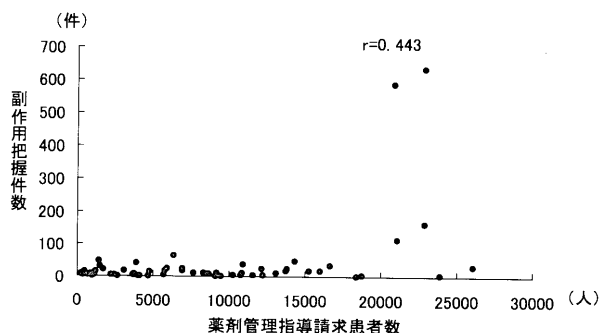


図2. 副作用把握件数と薬剤管理指導請求患者数との関係

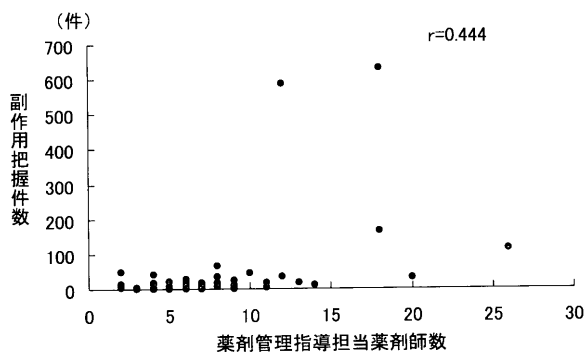


図3. 副作用把握件数と薬剤管理指導担当薬剤師数との関係

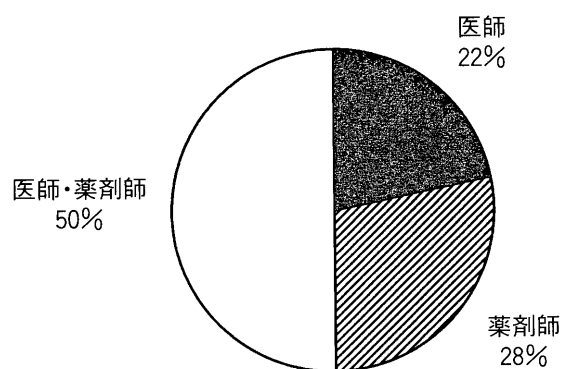


図4. 厚生労働省に報告された医薬品安全性情報の報告者別内訳

ことが最も多く、次いで意欲不足、人員不足があげられた(表1)。

平成15年度の全国国立病院、療養所およびナショナルセンターの厚生労働省への医薬品安全性情報報告件数を月別に調査集計したところ、通知によって医薬品安全性情報報告義務化された平成15年7月から報告件数の増加が認められた(図5)。また、平成15年度に医薬品安全性情報報告がされていない施設が57.7%もあった。報告者の内訳では約80%が薬剤師の関与が認められた(表2)。

2. 当センターにおける入院患者医薬品副作用収集体制システム導入前後の副作用の厚生労働省報告件数、副作用把握件数の違い、薬剤管理指導との関連、入院患者数との関連、被疑薬の傾向、副作用症状の頻度、医薬品安全性情報との関連についての調査

当センターの規模は、病床数640床、医師数237名、薬剤師数21名(うち薬剤管理指導業務担当薬剤師17名)が基本構成である。また、平成14年4月1日現在の採用医薬品数は内服薬600種類、外用薬182種類、注射薬363種類である。

平成7年度から平成14年度の副作用把握件数は821件であり、同期間の薬剤管理指導患者数は36866名、また、

表1. 副作用収集不足の理由

回答内容(選択式、一部記述、複数回答可)	回答施設数	
副作用情報を収集するための薬剤師のマンパワーが不足している。	15	
医師・看護婦等とのコミュニケーションが不足しているために副作用情報が得られにくい。	12	
薬剤師の副作用に関する知識不足のために副作用が収集できない。	7	
副作用情報報告のシステムが完備できていない。	25	
内 訳(記述式)	副作用情報収集の院内の全体的なシステム不備。	11
	副作用報告の報告基準がない。	13
	HOSPNETのシステム不備。	1
副作用報告に関する意欲不足	全体的(医師・薬剤師)	5
	医師	16
外来患者に対する副作用情報のフォローが不可能である。	1	

厚生労働省(旧厚生省を含む)への副作用報告件数は92件であり、薬剤管理指導担当薬剤師数は平均で14.2人であった。平成11年度から薬剤管理指導に基づく副作用収集の際に図6の副作用モニタリングカードを用い、副作用収集担当薬剤師をおき、副作用収集システムを稼動したことから平成11年度の副作用把握件数は著しく増加しており、それ以降に関しては薬剤管理指導患者数、担当薬剤師数の増減に伴い、副作用把握件数、厚生労働省報告件数は増減した(図7)。

副作用の原因と考えられる被疑薬を薬効分類別に調査したところ、施設の特徴を示す循環器官用薬が最も多く、その分類の中で血圧降下剤、不整脈用剤が上位を占めた。次いで中枢神経系薬剤、血液・体液用薬であった(図8)。

また、副作用症状を MedDRA/J(国際医薬品規制用語集)器官別大分類で分別したところ、下痢、便秘等の胃腸障害が24%と最も多く、皮疹、発赤等の皮膚、皮下組織障害が15%と患者自身の自覚を認める症状が上位であった(図9)。

副作用収集システムを稼動した平成11年度から平成14年度の延べ患者数における副作用把握頻度は約3%であり、年代別の把握件数は、60代で224件、50代で161件と多かったが、入院患者数の副作用把握頻度は40代、20代で高値を示した(図10)。

主に、薬安第八〇号の医薬品等の副作用の重篤度分類基準におけるグレード2、3にあたる副作用と発売6カ月以内の新薬の副作用について厚生労働省に報告を行ってきたが、その副作用と平成9年度から平成14年度の間

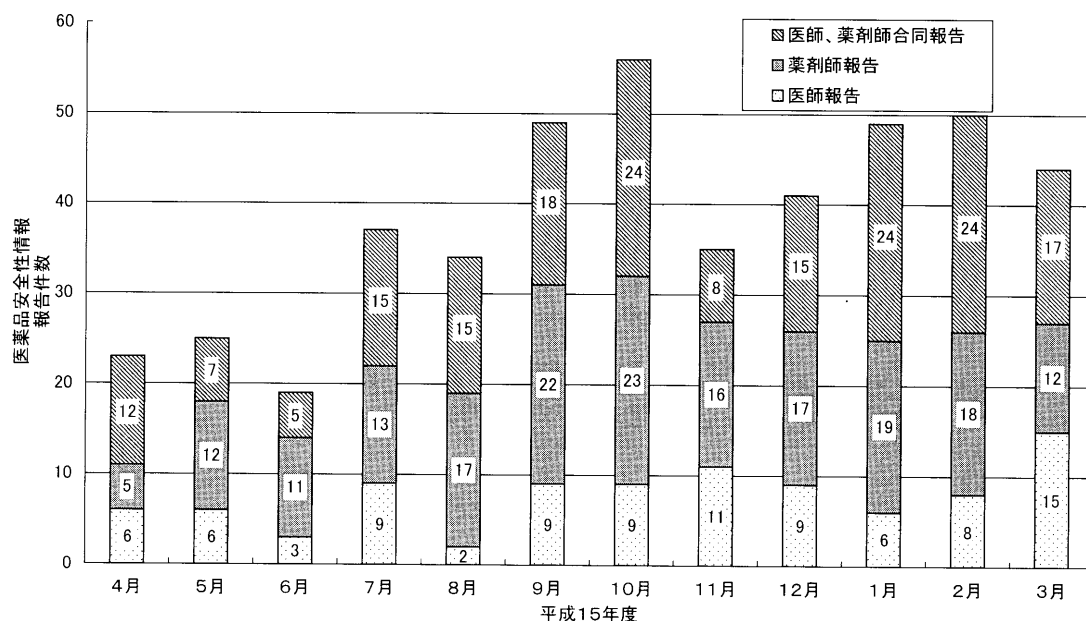


図5. 平成15年度厚生労働省医薬品安全性情報報告件数(月, 報告者別)

表2. 全国国立病院, 療養所, ナショナルセンター
平成15年度厚生労働省医薬品安全性情報報告件数内訳

総施設数	189
平成15年度に報告のなかった施設数	109(57.7%)
医師報告	93(20.1%)
薬剤師報告	185(40.0%)
医師、薬剤師合同報告	184(39.8%)
平成15年度医薬品安全性情報報告総計	462

査したところ, 全副作用報告件数92件に対して34件(約37%)について関連性が認められ, そのうち既存の厚生労働省医薬品安全性情報に合致している副作用は24件(約26%)であった(表3)。

考 察

平成15年度全国国立病院, 療養所, ナショナルセンターの医薬品安全性情報報告件数から, 通知による報告義務化の7月から報告件数の増加を認めているものの, まったく報告のなかった施設が半数以上もあり, いまだ施設によっては, 施設内の副作用情報の把握が, 十分行われていないことや報告の体制が構築, 機能されていない可能性が示唆された。このことは全国国立病院, ナショナルセンターのアンケートにおいても同様であり, 副作用収集, 報告の十分な機能が働いていないことが明らかとなった。その原因の最も多かった理由としては副作用情報の収集が施設内でシステム化されていないことがあげ

られた。輸血副作用収集システムの改善に伴い把握件数が増加した報告¹⁾があるが, 当センターの結果においても医薬品副作用収集システムを導入してから副作用把握件数, 厚生労働省への報告件数は著しく増加した。施設として副作用収集システムの構築は副作用把握に重要であることが示唆された。

さらに医薬品安全性情報報告不足の理由として, アンケートでもあげられていたが, 当センターでは, 薬剤管理指導担当薬剤師数の増減に伴い, 報告数の増減が認められたことから人員不足に関しても一因があるものと考えられた。

しかし, 副作用情報を管理する業務である薬剤管理指導の患者数と副作用把握件数について施設アンケートで相関が認められておらず, 薬剤管理指導という収集するシステムは十分機能しているにもかかわらず, 副作用把握件数が少ない原因として, アンケートでも上位を占めた項目である副作用に関する知識不足, 医薬品安全性情報報告に対する意欲不足が考えられた。この結果は, イギリスの Inman 医師が「副作用報告のために必要なことの無知」, 「嘲笑に恐らく結びつくかもしれない単なる疑いの報告に関する自信のなさ」, 「興味がなくなるとか時間がないという言い訳からの報告への無力」などを述べている²⁾内容と合致していた。

1993年6月より開始されたアメリカFDAのMed-Watch(医薬品製造物報告計画: <http://www.fda.gov/medwatch/>)の報告は大多数が薬剤師からであった³⁾こと, 同年9月までの報告の20%が医師, 53%が薬剤師からのものであった⁴⁾ことの報告や医師主体で副作用情報

No. 副作用モニタリングカード 国立循環器病センター

報告者	報告日	年 月 日	医師名	同意(有・無)
病棟名	ID		患者名	
生年月日(年齢)	(オ)		性別	男 ・ 女
被疑薬			投与量	/日
副作用 (発現日: 年 月 日)				
カテゴリー	A. 軽微な副作用で症状が軽く治療の必要がないもの B. 軽微ではあるが、何らかの治療又は処置、あるいは投与中止が必要なもの C. 何らかの治療又は処置、あるいは投与中止が必要で軽微とは言えないもの D. 重篤なもの			
転帰 (転帰: 年 月 日) 回復 ・ 軽快 ・ 未回復 ・ その他()				
処方変更の有無	有 ・ 無	変更理由		
変更内容		A. 副作用症状治療目的		
		B. 相互作用		
		C. 過量投与 薬物血中濃度 無 ・ 有()		
		D. 投与継続不可能の判断による		
		E. その他()		
備考				

注) カテゴリーC, Dの場合は医薬品安全性情報報告書も提出してください。 記入欄不足の場合裏面へ

図 6. 副作用モニタリングカード書式

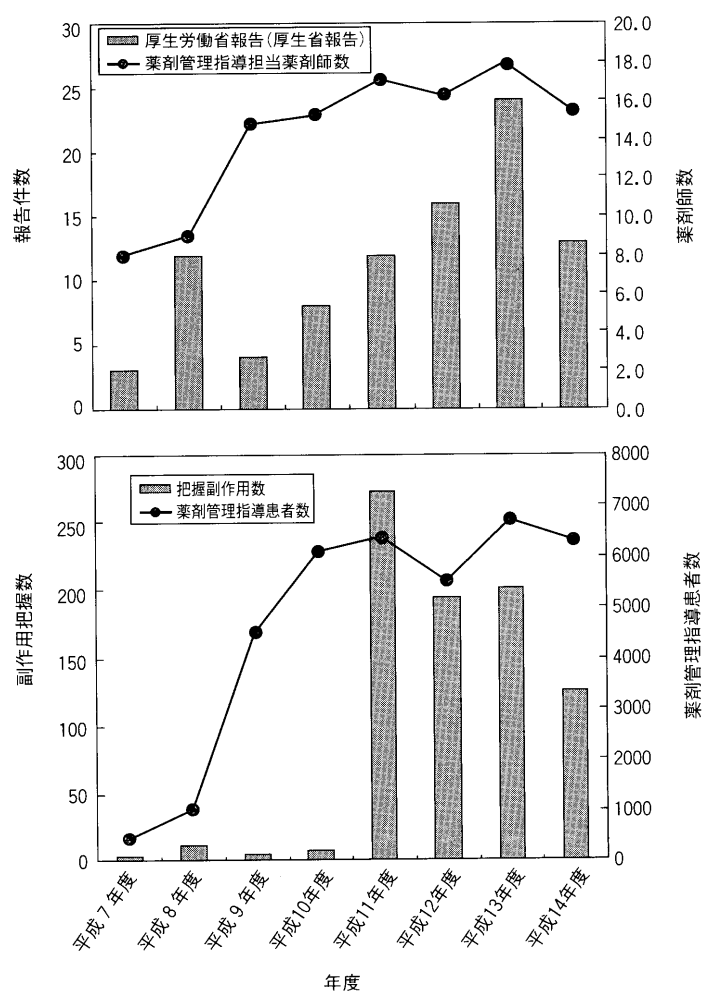


図 7. 副作用把握, 厚生労働省報告件数, 薬剤管理指導患者数, 担当薬剤師数年度別統計

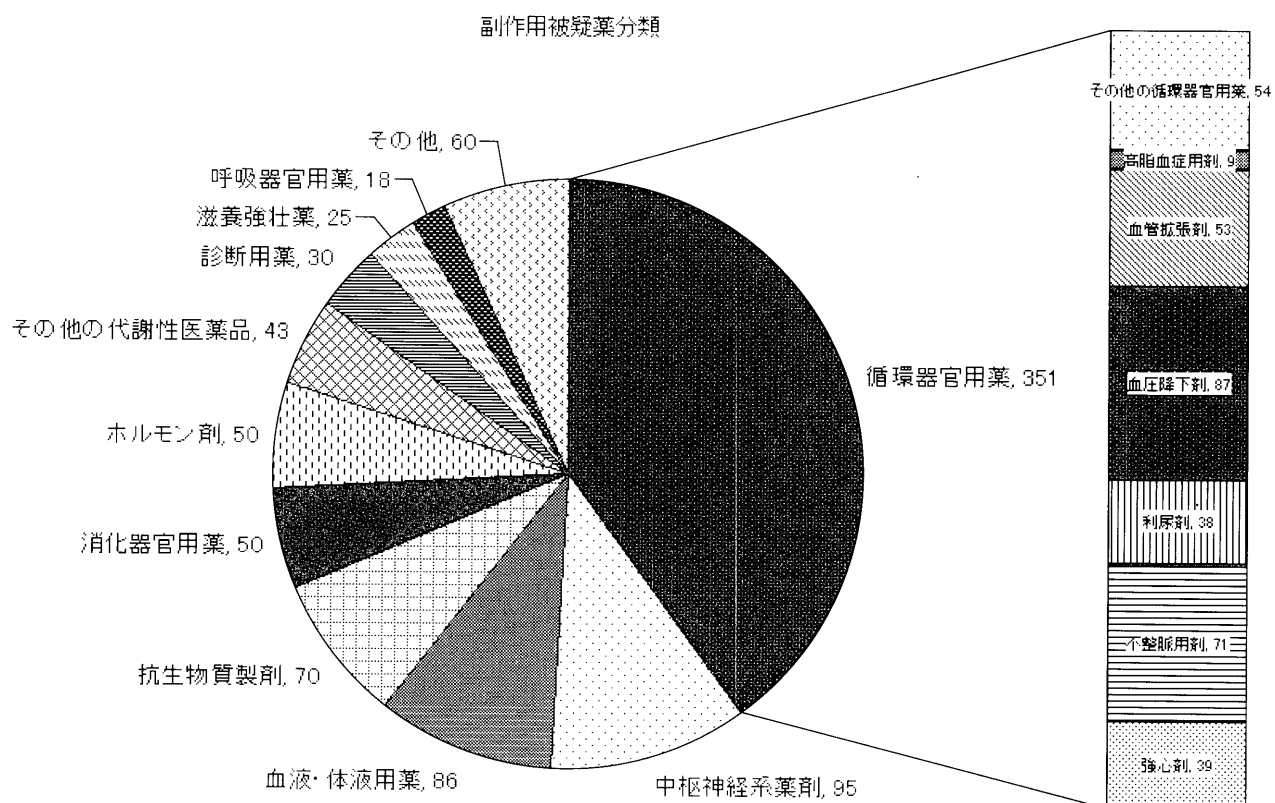


図8. 副作用被疑薬薬効分類別

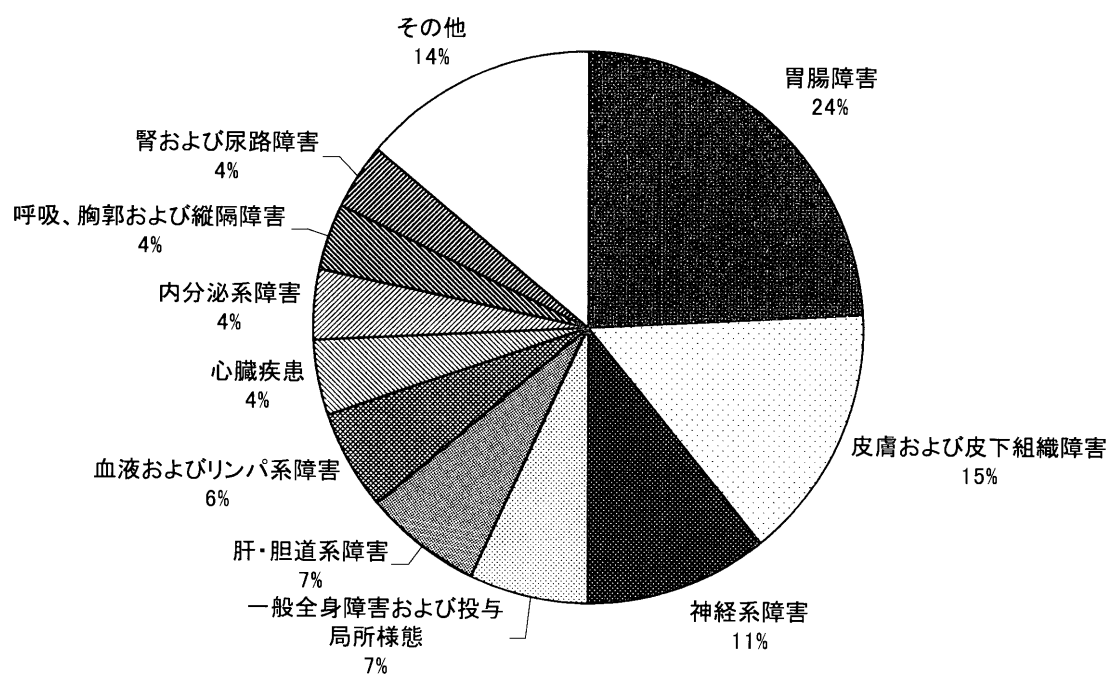


図9. 副作用症状 MedDRA/J 分類別

を処理した場合、その発生後の情報収集、フィードバックが十分に機能していないという報告²⁾がされている。今回の平成15年度の調査とアンケート結果においても、

医薬品安全性情報報告に薬剤師が約75%以上も関与していることなどから、医師主体による医薬品安全性情報報告を期待するより、薬剤師主体で報告体制を構築するほ

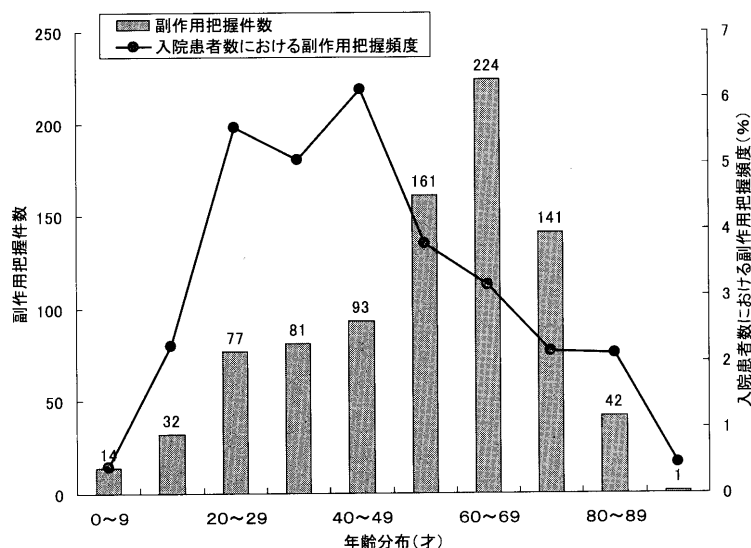


図 10. 平成11年度から平成14年度の年齢別副作用件数と入院患者数における副作用把握頻度

うが、より多くの医薬品安全性情報を厚生労働省が収集できることが示唆された。

前述したように、当センターにおいて医薬品副作用収集システムを導入してから副作用把握件数、厚生労働省への報告件数は増加しているが、稼働年度からの副作用把握件数は軽微なものを合わせて、年平均約200件であった。副作用の頻度として医師は年1回以上重篤な副作用に遭遇するとの報告⁶⁾から考えると、当センターでは医師が237名であり、1年に重篤な副作用が、最低237件生じている可能性がある。このことから、さらに多くの医薬品安全性情報報告があってもよいと考えられるため、今回得られた医薬品安全性情報報告数はその一部であると推測し、十分に副作用を把握しきれていないと思われる。医薬品副作用収集システムの導入は、大きな効果を示したが、さらに課題を残すこととなった。

また、一般にいわれている高齢者の副作用発現率が高いことと、当センターの副作用把握率の40代が最も高かったことと合致していない理由として、特定機能病院の急性期、高度医療の特徴である難治性の疾患治療患者を受け入れるため、若年、中年層の新たな薬物治療導入に伴う、副作用発現の増加につながった可能性があると考えられた。

当センターの副作用被疑薬は施設の特徴を示しているが、副作用症状については自覚症状によるものが多く、副作用を早期に的確に発見するためにも、患者に対しての医薬品副作用情報提供が非常に重要であることが明らかとなった。

薬物有害反応の可能性に対する情報が与えられない限り医師は薬物有害反応と認識しないことが報告⁵⁾されており、当センターの厚生労働省報告医薬品安全性情報の

うち26%が厚生労働省の医薬品安全性情報と関連ある情報であることから、薬剤師から医薬品安全性情報を医師へ提供することの重要性は明らかであり、平成14年4月から薬剤管理指導で医師に医薬品安全性情報の提供が義務づけられたことの裏づけとなるものと考えられる。

また、医薬品安全性情報報告は厚生労働省の医薬品安全性情報の症例報告^{7,8)}にも使用されることによって当センターの報告症例も他施設の医薬品の適正使用に寄与しているものと考えられた。

看護師、薬剤師からの副作用等の薬剤関連事象の情報収集が可能になったとの報告⁵⁾、また薬剤管理指導に基づいた副作用チェックの重要性と有効性の報告^{9,10)}から、薬剤管理指導を中心とした発生源からの収集、分析、報告といった処理の主体を薬剤師が積極的に行うことが施設内の医薬品副作用情報システムをより充実したものに作り上げることができると伺われた。

最後に、副作用についてはその収集が基本となることから施設内の収集のシステム化が最も重要になることについてはすでに述べた。そこで医薬品副作用を積極的に把握するために重要と思われる項目を提言する。

1. 副作用の把握は薬剤管理指導業務の一環として取り組み、薬剤管理指導の重要な目的の1つであるとの認識を持つこと。
2. 副作用の把握にあたっては、「副作用モニタリングカード(図6)」を作成するなど、効率的な副作用把握のための工夫をすること。
3. 副作用症例報告の評価については必要に応じて薬事委員会等の院内委員会を通じて行うなど、関係者の意識を高めること。
4. 得られた副作用をDI誌等を通じて院内にフィード

[illegible]

NII-Electronic Library Service

バックするなど再発防止に役立たせること。

5. 1～4については施設に見合った形でシステムとして機能させることにより継続性をもたせること。

以上の項目を各施設で取り入れることにより、医薬品副作用を積極的に把握することにおいて、実効があげられるとともに医薬品適正使用と患者の安全を守ることに寄与できると思われる。

謝辞 平成13年度循環器病共同研究班員当時国立東静岡病院 酒井良一副薬剤科長, 国立大阪病院 田伏成行薬歴管理主任, 国立病院岡山医療センター 田村浩二製剤主任の諸氏および本研究のアンケートに際し, ご協力いただきました国立病院, ナショナルセンターの薬剤部諸氏に深謝いたします。

引用文献

- 1) 茂木さおり, 岩下洋一, 中島智子, 澤井清, 澤文博, 月本一郎, 当院における輸血副作用収集システムの改善と発症状況分析, 日本輸血学会雑誌, **48**, 426-430 (2002).
- 2) W.H.W. Inman, ed, Monitoring for drug safety, 2nd edn. Lancaster, MTP Press Ltd., 37-38 (1986).
- 3) A.S. Rizwanuddin, J.P. Freiman, D.J. Graham, R.C. Nelson, Quality of adverse drug experience reports submitted by pharmacists and physicians to the FDA, *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, **5**, 1-7 (1996).
- 4) D.A. Kessler, Introducing MEDWatch, A new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems, *JAMA*, **269**, 2765-2768 (1993).
- 5) J. Koch-Weser, V.W. Sidel, R.J. Sweet, Factors determining physician reporting of adverse drug reactions, *N. Engl. J. Med.*, **280**, 20-26 (1969).
- 6) G.A. Faich, M. Dreis, D. Tomita, National adverse drug reaction surveillance 1986, *Arch. Intern Med.*, **148**, 785-787 (1988).
- 7) 前田直子, 多田春江, 松井茂之, 福島雅典, 市販後の医薬品安全性情報のより確実で有効な伝達方法の確立についての研究 NSAIDsの使用とインフルエンザ脳炎・脳症の関連性に関する2000年11月の厚生労働省及び日本小児科学会報告が医師の処方変更に及ぼした効果, 薬剤疫学, **7**, 34-35 (2002).
- 8) 桑原弘行, 荒田和男, 田村満博, 高橋洋司, 松浦誠, 緑内障禁忌薬剤調査により発見され「医薬品安全性情報」を報告した2症例, 日本病院薬剤師会雑誌, **36**, 1073-1077 (2000).
- 9) 安田昌宏, 水井貴詞, 小林健司, 坂井田正光, 加藤博明, 高橋健, 末梢血幹細胞採取の副作用検討ー薬剤管理指導による薬物モニタリングに関してー, 日本病院薬剤師会雑誌, **38**, 1409-1411 (2002).
- 10) 小竹武, 志目田由華, 田中一彦, 高田充隆, 柴川雅彦, 国立循環器病センターにおける薬剤管理指導に関する調査ーパイロットスタディによる調査ー, 医療薬学, **30**, 185-190 (2004).