

氏名・(本籍)	かね こ とも ひろ 金子朋博(福岡県)		
学位の種類	博士(薬学)		
報告番号	甲第1559号		
学位授与の日付	平成27年3月24日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(課程博士)		
学位論文題目	医薬品情報の創出と発信に関する研究		
論文審査委員	(主査)	福岡大学	教授 三島健一
	(副査)	福岡大学	教授 岩崎克典
		福岡大学	教授 神村英利

内容の要旨

はじめに

病院薬剤師を取り巻く業務環境は劇的に変化している。従来の調剤業務に加えて、病棟での活躍が求められている。病棟における業務は、チーム医療への参加、服薬指導、地域との薬薬連携など多岐に渡るため、それに伴い新たな問題点が発生してきた。例えば、チーム医療では抗がん剤患者への副作用対策、服薬指導では健康食品や一般用医薬品の情報不足、地域との薬薬連携では情報発信不足などがある。私は、これらの問題点が発生する理由として、医薬品を適正に使用するための根拠となる医薬品情報が不足していること、また、必要な医薬品情報を過不足なく伝達する手段が確立されていないと考えた。

そこで、本研究では、チーム医療や服薬指導において根拠に基づいた正確な医薬品情報を創出するために、臨床と基礎の両面から研究を行った。さらに、その創出した医薬品情報を適正に地域との薬薬連携の中で発信、共有するためのネットワークシステムを構築した。

1. 臨床研究での医薬品情報の創出

—抗がん剤による口腔粘膜炎に対するロペラミド含嗽液を用いた新たな支持療法の創出—

がん化学療法には様々な有害事象が発生し、とりわけ口腔粘膜炎は口内痛による食欲低下と栄養不良を誘発し、患者のQOLを著しく損ねる副作用である。このため、当院では、米国 National Cancer Institute -Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 3.0 に従い、1%リドカイン含嗽液で口腔粘膜炎の支持療法を行っている。しかし、リドカインは局所麻酔作用を有しており、誤嚥を引き起こす危険性や味覚障害や嚥下機能の低下による食事摂取量低下が報告されている。そのため、リドカインに変わる新規支持療法を確立する目的で、塩酸ロペラミド含嗽液の効果を検証した。ロペラミドは、一般的に止瀉薬として使用されているが、末梢性のオピオイド μ 受容体の作動薬である。オピオイド μ 受容体は、口腔粘膜内に存在することが報告されていることから、含嗽液で使用することで口腔粘膜内での局所的な鎮痛作用を有する可能性が考えられる。さらに、ロペラミドには局所

麻酔作用がないため、安全に使用できると推測された。そこで、がん化学療法に伴う口腔粘膜炎に対する塩酸ロペラミド含嗽液の治療効果を評価した。

研究方法は2009年4月～2012年3月にがん化学療法の施行中に口腔粘膜炎を発症した患者22名を0.005%ロペラミド含嗽群と1%リドカイン含嗽群に振り分け、含嗽液使用後の食事摂取率、痛みの評価であるVASスケール、含嗽液の使用実感(官能評価)を測定した。なお、本研究は当院倫理委員会の承認を得て実施した。

その結果、ロペラミド含嗽群はリドカイン含嗽群に比べて、含嗽開始後の早期から食事摂取量が改善し、口腔内疼痛が抑制された。一方、ロペラミド含嗽液は苦味があるものの、味覚障害と嚥下障害を誘発しないことも明らかとなった。このため、ロペラミドによる含嗽は、がん患者の口腔粘膜炎を改善する可能性があると考えられる。これらの結果より当院の口腔粘膜炎治療マニュアルを改訂し、その中にロペラミド含嗽を支持療法の1つとして掲載した(図1)。このように、止瀉薬で使用されているロペラミドを含嗽液で用いる発想により、薬剤師主導による抗がん剤の副作用回避の新たな医薬品情報の創出ができた。

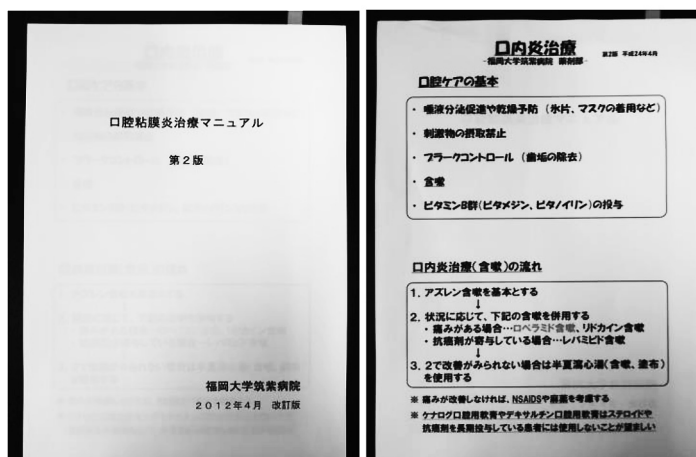


図1 口腔粘膜炎治療マニュアル

2. 基礎研究での医薬品情報の創出

一丹参製剤、冠元顆粒による脳保護作用と相互作用に関する薬理学的エビデンスの創出一

近年、セルフメディケーションの機運が高まっており、一般用医薬品を服用している患者は多い。このため、薬剤師は患者から一般用医薬品の服用状況についても情報収集し、処方薬との併用の是非を判断している。しかし、一般用医薬品の効果や相互作用については詳細に検討されていないものもある。本研究では、一般用医薬品の丹参製剤である冠元顆粒を服用していた患者が、脳梗塞症状から早期に回復したことから脳神経細胞に何らかの効果があるのではないかと推測し、実験動物で調査した。また、退院後も冠元顆粒の継続服用を希望され、入院時に睡眠薬も服用開始になったことから、冠元顆粒の添付文書に記載がなかった睡眠薬との相互作用について実験動物で検討した。

冠元顆粒は、繰り返し脳虚血モデルラットの海馬CA1領域の遅発性神経細胞死を防ぎ、繰り返し脳虚血による脳血流の低下と空間記憶障害を改善した(図2)。このことは、冠元顆粒に脳保護作用を有することを示唆した。また、冠元顆粒は、チオペンタールナトリウムによる睡眠時間を延長した。すなわち、冠元顆粒は睡眠導入剤の効果を増強する可能性があることが示唆された。

以上のことから、冠元顆粒には脳保護作用があること、また、睡眠増強作用を有することがわかった。睡眠増強作用については、睡眠薬との併用を行う患者には眠気・ふらつきに対する注意喚起が必要であると考えられる。このように、基礎研究による情報を患者に提供することで質の高い医薬品情報を創出できた。

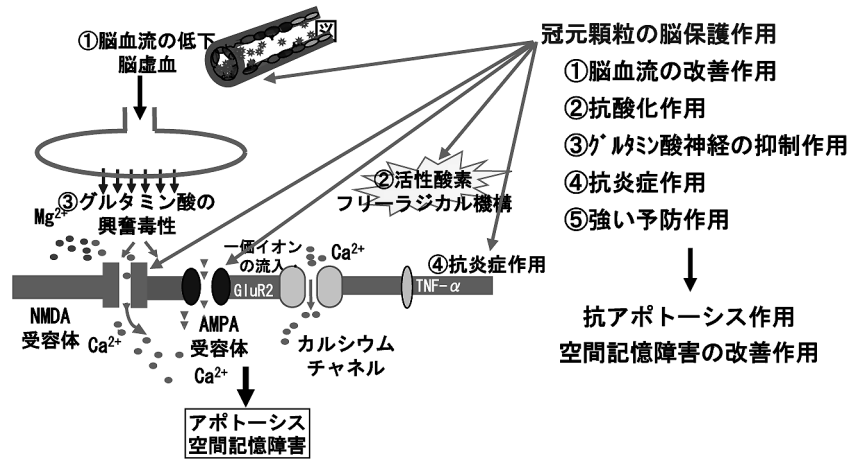


図2 冠元顆粒の脳保護効果

3. 医薬品情報の発信

—地域病院・薬局に向けた医薬品情報の新規発信・共有ネットワークシステム、DI NET システムの構築—

当院の平均在院日数は約11日で、更なる加療やリハビリ目的で転院する患者が大半を占めている。退院時には必要事項をお薬手帳に記載し、転院先の病院や調剤薬局の薬剤師に開示するよう指導しているが、これらの情報のみでは薬剤師が活用するには十分ではない場合がある。また、上述の医薬品情報（以下、DI）の創出研究のように新たな支持療法や添付文書に記載されていない情報もある。このため、薬剤師間で医薬品情報を双方向で共有できるネットワークシステムが必要である。そこで、本研究では、当院薬剤部に事務局を置く筑紫地区薬剤師勉強会のホームページ上に医薬品情報提供ネットワークシステムを新たに構築し、「DI NET」と名付けた（図3）。DI NETにはパスワードを設定し、登録薬剤師がパソコンと携帯電話から閲覧できるようにした。登録薬剤師からのDIに関する質問は当院薬剤部のDI室で受け付け、必要に応じて運営協力病院に振り分け、回答書を作成し、質問者に送信するとともに、DI NETにその情報を掲載した。さらに、当院が創出した新たな医薬品情報もDI NETに掲載した。

その結果、DI NET構築後3年間で当地区の約6割の病院および薬局勤務と思われる薬剤師からアクセスがあり、DI問い合わせ件数は年平均50件であった。このことから、DI NETは地域における薬剤師のネットワークシステムとして、一定の成果が挙げられていると考えられる。また、自宅のパソコンや携帯電話からDI NETに閲覧できるため、登録薬剤師は時間や場所を気にせずにDIを入手できるようになっている。さらには、DI NETは、汎用性が高く、どの地域・医療提供施設でも構築可能である。

以上のことから、DI NETは、薬薬連携の推進や薬剤師の資質向上に寄与できるDIの発信・共有ネットワークシステムとして有用であると考えられる。



図3 DI NET の運用の仕組み

総括

本研究では、チーム医療におけるがん治療患者における口腔粘膜炎の新規支持療法としてロペラミド含嗽を臨床研究にて創出した。次に、服薬指導における冠元顆粒と患者の身体情報から得られた作用から、冠元顆粒の脳保護作用や相互作用に関する薬理学的エビデンスを基礎研究にて創出した。さらに、これらの新しく創出した医薬品情報を発信・共有する必要がある。そこで、地域連携としてお薬手帳の問題点を解決するためにDI NETを構築した。本研究で示すような医療現場で発生した問題点を臨床または基礎研究で解決することでDIとして創出し、DI NETを用いて発信・共有することは、今後の薬薬連携のあり方であると考える(図4)。

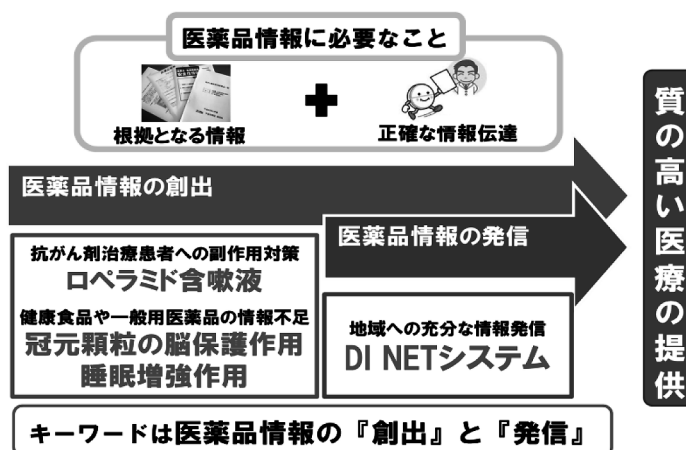


図4 医薬品情報の創出と発信を介した今後の薬連携あり方

審査の結果の要旨

本論文は、医薬品を適正に使用するために、医薬品情報を創出し、創出した医薬品情報を発信・共有することを目的としている。本論文は、2つの医薬品情報の創出研究とその情報を発信・共有する研究からなる3章構成である。

①臨床研究での医薬品情報の創出

「抗がん剤による口腔粘膜炎に対するロペラミド含嗽液を用いた新たな支持療法の創出」

がん化学療法には様々な有害事象が発生する。特に、口腔粘膜炎は、口内痛による食欲低下や栄養不良を誘発し、患者のQOLを著しく損ねる副作用である。このため、局所麻酔薬の1%リドカイン含嗽液で口腔粘膜炎の支持療法を行っているが、リドカイン含嗽液は、誤嚥を引き起こす危険性や味覚障害や嚥下機能の低下による食事摂取量低下が報告されている。そのため、口腔粘膜炎に対する新規支持療法を確立する目的で、末梢性のオピオイド μ 受容体の作動薬で止瀉薬の塩酸ロペラミド含嗽液の効果を臨床研究にて調べた。その結果、ロペラミド含嗽群は、リドカイン含嗽液に比べて、含嗽開始後の早期から食事摂取量が増加し、口腔内疼痛が改善され、味覚障害や嚥下障害も誘発しなかった。このように、抗がん剤による口腔粘膜炎に対する新たな支持療法として、ロペラミド含嗽液が有用であり、薬剤師主導による抗がん剤の副作用回避の新たな医薬品情報を創出した。

②基礎研究での医薬品情報の創出

「丹参製剤、冠元顆粒による脳保護作用と相互作用に関する薬理学的エビデンスの創出」

近年、多くの患者様が処方薬に加えて一般用医薬品を服用されている。そのため、薬剤師は、患者様から一般用医薬品の服用状況について情報収集し、処方薬との併用の是非を判断しなければならない。しかし、一般用医薬品の効果や相互作用の情報は非常に少ない。そこで、本研究では、一般用医薬品の丹参製剤の冠元顆粒を服用していた患者様のために、添付文書に記載がなかった脳保護作用や睡眠薬と

の相互作用について実験動物で検討した。

冠元顆粒は、繰り返し脳虚血モデルラットの海馬CA1領域の遅発性神経細胞死や脳血流量の低下を防ぎ、空間記憶障害を改善した。また、冠元顆粒は、チオペンタールナトリウムによる睡眠時間を延長した。

以上のことから、冠元顆粒には脳保護作用や睡眠増強作用を有することがわかった。睡眠増強作用については、睡眠薬を併用する場合、眠気・ふらつきに対する注意喚起が必要であると考えられる。このように、基礎研究を行うことによって質の高い医薬品情報を創出できた。

③医薬品情報の発信

「地域病院・薬局に向けた医薬品情報の新規発信・共有ネットワークシステム、DI NET システムの構築」
薬剤師間で医薬品情報 (DI) を正確に双方向で共有するためには、医薬品情報提供ネットワークシステムが必要であると考えた。そこで、本研究では、福大筑紫病院薬剤部のホームページ上に医薬品情報提供ネットワークシステムを新たに構築し、「DI NET」と名付けた。その運用を調べた結果、DI NET 構築後3年間でアクセス件数は293件、問い合わせ件数は157件であった。このことから、DI NET は、地域における薬薬連携の推進や薬剤師の資質向上に寄与でき、DIの発信・共有ネットワークシステムとして有用であると考えられる。

以上、本研究は、医薬品情報の創出と発信について新しい知見を得ていることから高く評価できる。また、論文業績ならびに公聴会審査における申請者の質疑応答は、学位を授与するのに適切な能力であると判断した。本論文は、今後の医薬品の適正使用の在り方への応用に期待が持たれ、学位論文として十分に評価できるものと判定した。