

医薬品情報の創出と発信に関する研究

金子 朋博

福岡大学薬学部臨床疾患薬理学教室 814-0180 福岡市城南区七隈8-19-1

Study on the creation and transmission of drug information

Tomohiro Kaneko

Department of Neuropharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Fukuoka University, 8-19-1 Nanakuma, Johnan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan

Abstract

Hospital pharmacists work in wide fields such as participation in team medical care, drug administration guidance, collaboration between community and hospital pharmacists. We have many problems in new inpatient pharmaceutical practice. But, we prove that knowledge of existing drug information alone is not enough. Thus, we have to make new drug information which is evidence-based drug treatment. First, we examined new problems by using both clinical and basic study. In clinical study, we revealed loperamide hydrochloride (loperamide) mouth wash for new supportive care for mucositis oral of an anticancer drug. In basic study, we revealed Kangen-Karyu (KGK), which have cerebroprotective action and extended sleep time. Second, we established database sharing system named DI NET, which is transmitting new drug information between community and hospital pharmacists. These results suggest that we can create new drug information to solve problems encountered in pharmaceutical practice in clinical and basic study like loperamide and KGK. And we can share and transmit our exactly drug information by using DI NET. We think this method is the way of the future of collaboration between community and hospital pharmacists.

Keywords: drug information, collaboration between community and hospital pharmacists, DI NET, loperamide, Kangen-Karyu (KGK)

【緒言】

病院薬剤師を取り巻く業務環境は日々劇的に変化している。昭和40年代は、処方せんに基づき、外来・入院患者に対して内服薬・注射薬を計数調剤する調剤業務や、医療従事者への情報提供をおこなう医薬品情報管理業務など、薬局内での業務が主体であった¹⁾。平成時代に入り、薬剤師は様々な分野において、医療の高度化に伴う専門的な薬学的知識が求められ、新規業務として、注射薬の無菌調製(計量調剤)、新薬開発に関わる治験業務、薬物療法の個別化に対応するための入院患者への服薬指導などが加わった²⁻⁵⁾。厚生労働省中央社会保険医療協議会の平成23年度指針では、医師、看護師と協働することが求められ、病院薬剤師の業務は病棟中心となり、各種専門チームによる回診参加(チーム医療)、服薬指導(薬剤管理指導業務)、地域連携など幅広い分野で活躍している⁶⁻⁹⁾。

その一方で、多様化する病棟業務に伴い、いろいろ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治療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、地域連携では

情報発信方法の不足などがある。これらの問題点を医薬品情報という観点からみると、チーム医療や服薬指導（薬剤管理指導業務）などをおこなうことで得た薬学的な問題点を解決するためには、医薬品を適正に使用するための根拠となる情報の創出が不可欠であり、地域との連携ではその創出した医薬品情報を過不足なく伝達する手段が必要である。また、医薬品の適応外使用や新規適応などの新しい情報を地域病院や調剤薬局等と常に共有する必要がある。以上のことから、病棟業務における問題点の発生原因は、医薬品情報の創出と発信が不足していることと考えた。

そこで、本研究では、医薬品情報の創出と発信といった医療薬学的な見地から検討し、病棟における業務での問題点の解決に向けた取り組みをおこなった。第1章では、チーム医療における、抗がん剤治療患者の副作用の中でも特に問題が多い口腔粘膜炎について、新規支持療法を創出する目的で福岡大学筑紫病院（以下、当院）にて臨床研究をおこなった結果を論述した。第2章では、服薬指導における、一般用医薬品の冠元顆粒の薬理作用と、それを服用していた患者の身体情報から考えられた新規薬理学的エビデンスの創出を目的に、福岡大学薬学部臨床疾患薬理学教室にて基礎研究をおこなった結果を論述した。第3章では、地域連携における、医薬品情報の発信不足という問題点に対して、当院を事務局とした新規医薬品情報ネットワークシステム（DI NET）を構築し、3年間運用した時点での結果を論述した。

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、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、本編では、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。

方法

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。

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（Fig. 1, 2）。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。

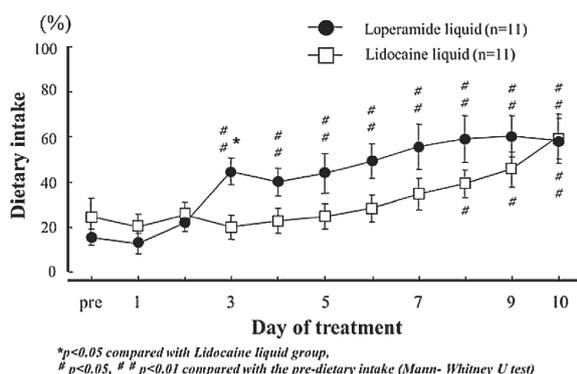


Fig. 1 The changes in dietary intake after gargling each liquid.

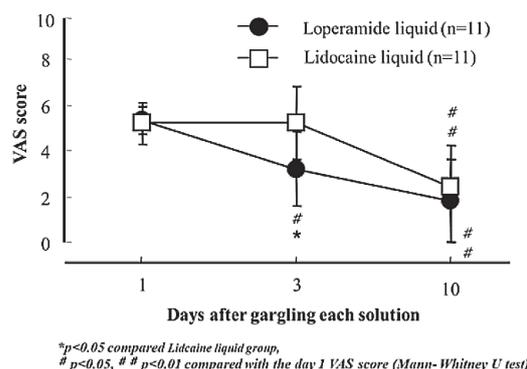


Fig. 2 The changes in the VAS scores after gargling each solution. The VAS ranged from 0 to 10, with 0 denoting no pain and 10 denoting the maximum pain.

考察

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。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。

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、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。

方法

脳梗塞の病態に近いモデル動物として、当教室で考案した、海馬CA1領域での遅発性神経細胞死と学習記憶障害が相関して現れる、繰り返し脳虚血ラット¹⁰⁻¹³⁾を用いて、冠元顆粒の脳保護作用に対する効果を検討した。また、睡眠薬と冠元顆粒との相互作用について、睡眠薬の代わりとして麻酔導入薬であるチオペンタールナトリウムをマウスに投与したときの睡眠時間に対する、冠元顆粒の影響を検討した。

結果

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 (Fig. 3)、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。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 (Fig. 4)。

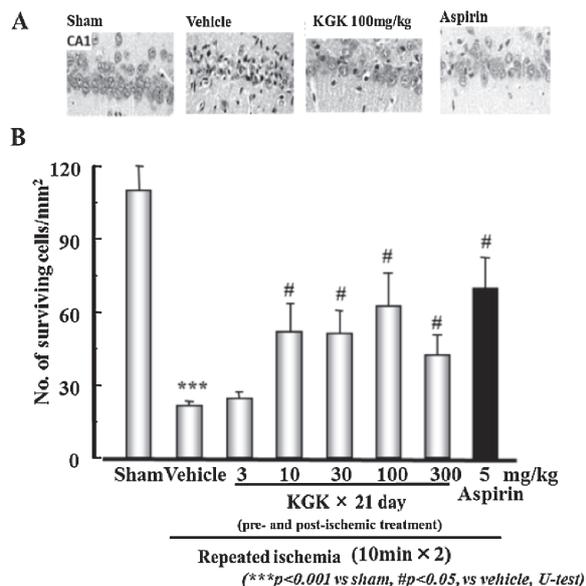


Fig.3 Effects of a 21-day pre- and post-ischemic treatment with KGK or Aspirin on repeated cerebral ischemia-induced cell death in the hippocampal CA1 region.

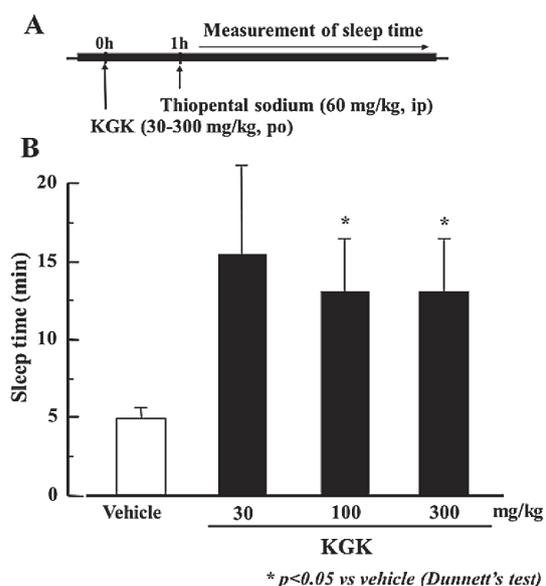


Fig.4 Effects of KGK on sleep effects of sodium thiopental.

考察

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。

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、DINET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^{14, 15)}。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、施設間の業務連携支援に資する目的で、パソコンと携帯電話からアクセス可能な医療従事者向けのシステムを構築した。そして、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（以下、HP）上に新たな医薬品情報提供ネットワークシステムを構築し、「DI NET」と名付けた。DI NETを福岡南地区の中小規模病院および薬局薬剤師に本システムを紹介した。また、DI NETの運用開始3年間の利用状況を調査し、本システムが有用なツールとなるか否かについて検討した。

方法

DI NET はFig.5のように構築した。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。

結果

DI NET構築後3年間で当地区の約6割の病院および調剤薬局の薬剤師からの参加があり、DI NETへの問い合わせ件数は年平均50件であった。また、問い合わせ内容は多岐に及んでおり、薬剤師が医薬品情報について、多様な問題を抱えていることが明らかとなった (Table 1)。

考察

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た。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。

DI NETは、薬業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。

【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、今後の薬業連携のあり方であると考えられる。

【謝辞】

本研究は、福岡大学薬学部生体機能制御学教室の三島健一教授の終始暖かいご指導・ご鞭撻のもとに行われました。謹んで感謝の意を表します。同大学薬学部実務実習薬剤学教室の神村英利教授には、臨床研究をする機会を与えて頂くとともに、様々な面でのご指導・ご鞭撻を賜り、心から感謝いたします。また、本研究を遂行するにあたり御懇篤なご指導とご協力を賜りました、同大学薬学部臨床疾患薬理学

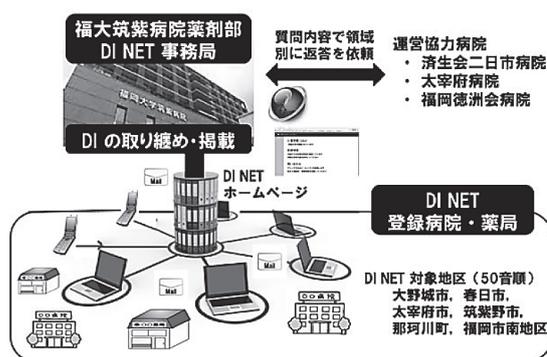


Fig. 5 Outline of drug information providing system (DI NET)

Table 1 Inquire drug information for DINET

【問い合わせ件数】	: 157 件
貯法・安定性に関する事例	: 35 件 (22.3%)
適応外使用に関する事例	: 33 件 (21.5%)
配合変化に関する事例	: 30 件 (19.1%)
薬剤の成分・特徴に関する事例	: 22 件 (14.0%)
薬物動態に関する事例	: 20 件 (12.7%)
その他	: 17 件 (10.8%)

教室の岩崎克典教授には深謝致します。さらに、元指導教官である藤原道弘名誉教授には、今日の薬剤師としての礎をご教示賜りました。深甚なる謝意を表します。

本研究の遂行にあたり、福岡県立精神医療センター太宰府病院の中川伴子先生、福岡徳洲会病院の田中博和先生、済生会二日市病院の蓮輪博嗣先生、臨床疾患薬理学教室の皆様、福岡大学筑紫病院薬剤部の皆様、福岡大学筑紫病院NSTメンバーの皆様に支えられ、成し遂げることができました。深くお礼を申し上げます。

また、本論文の貴重な議論をしていただいた、同大学薬学部実務実習薬剤学教室の松尾宏一准教授、同大学薬学部生体機能制御学教室の入江圭一先生に深く感謝致します。

最後に、本研究に尊い命を提供して頂いた実験動物諸霊に感謝いたします。

【参考文献】

- 1) 日本薬剤師会. 薬剤師の将来ビジョン. 2013.
- 2) 西村康人, 邊見直巳, 緒方彩子, 石塚実紀, 今泉克明, 小住好子, 泉水玲子, 後藤達也, 佐藤 啓, 水内義明. リスクマネジメントとしての薬剤科による点滴注射薬の無菌調製の試み. 日本病院薬剤師会雑誌. 2001; 37 (9): 1187-89.
- 3) 中川文彦, 中川文夫, 小川雅史, 澤井英子, 平田媒子, 下峠恵子, 喜元靖之. 当院薬剤部における治験管理業務へのかかわり方. 日本病院薬剤師会雑誌. 2000; 36 (12): 1715-18.
- 4) 小出哲朗, 大井一弥, 高見研次, 大熊由利子, 賀川義之, 向原里佳, 犬飼直也, 堀川恒樹, 森口 誠. 薬剤管理指導業務の実態調査. 日本病院薬剤師会雑誌. 2002; 38 (1): 39-42.
- 5) 神村英利, 奥野順子, 林富士子, 金子幸弘, 藤川忠之, 松岡寿江, 宮田純子, 青木知子, 林 香苗, 真鍋礼子. 入院薬剤管理指導業務の質的及び量的推進. 日本病院薬剤師会雑誌. 2001; 37 (7): 899-902.
- 6) 新井健一, 山本晃平, 鍋谷圭宏, 櫻井健一, 古川勝規, 野本尚子, 仲佐啓詳, 中村裕義, 有吉範高, 北田光一. 薬剤師の観点から見たNutrition Support Team活動の現状と問題点. 日本病院薬剤師会雑誌. 2010; 46 (12): 1657-60.
- 7) 金尾淳子. 医薬情報専門職の役割を考える 医療従事者の期待に応えるために期待される薬剤師・チーム医療への参画. 薬学図書館. 2013; 58 (1): 4-8.
- 8) 菊地英行. 進行する医療崩壊から医療再生へ向けて 病院薬剤師としての展望～今, 薬剤師が何をすべきか～. 岩手県立病院医学会雑誌. 2009; 49 (2): 132-6.
- 9) 濃沼政美 (日本大学 薬学部), 宮崎美子, 岡村正夫, 沖村綾子, 杉浦 孝, 田中 協, 田原雅子, 棗 則明, 中村 均, 安藤哲信, 賀勢泰子, 佐藤秀昭. 退院時共同指導の推進を目的としたオペレーションズ・リサーチ 日本病院薬剤師会療養病床委員会の取り組み. 医療薬学. 2010; 36 (5): 301-9.
- 10) Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, Howell GR, Christopherson KS, Nouri N, Micheva KD, Mehalow AK, Huberman AD, Stafford B, Sher A, Litke AM, Lambris JD, Smith SJ, John SW, Barres BA. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell*. 2007; 131 (6): 1164-78.
- 11) Morita H, Suzuki K, Mori N, Yasuhara O. Occurrence of complement protein C3 in dying pyramidal neurons in rat hippocampus after systemic administration of kainic acid. *Neurosci Lett*. 2006; 409 (1): 35-40.
- 12) Jauneau AC, Ischenko A, Chatagner A, Benard M, Chan P, Schouft MT, Patte C, Vaudry H, Fontaine M. Interleukin-1 beta and anaphylatoxins exert a synergistic effect on NGF expression by astrocytes. *J Neuroinflammation*. 2006; 4: 3-8.
- 13) Persson M, Pekna M, Hansson E, Rönnbäck L. Eur J. The complement-derived anaphylatoxin C5a increases

microglial GLT-1 expression and glutamate uptake in a TNF-alpha-independent manner. *Neurosci.* 2009; 29 (2): 267-74.

14) 上原恵子. 「Iyaku Search」. *医薬品情報学*. 2005; 7: 155-9.

15) 細川修平. ジェネリック医薬品のデータベース. *医薬品情報学*. 2005; 7: 160-4.