

## 地域保険薬局における薬学的臨床研究を基盤としたファーマシューティカルケアの実践

佐藤 弘希,<sup>\*,a,b</sup> 丸山 徹<sup>b</sup>**Practice of Pharmaceutical Care Based on a Clinical Pharmaceutical Research  
in a Community Pharmacy**Hiroki SATO<sup>\*,a,b</sup> and Toru MARUYAMA<sup>b</sup><sup>a</sup>Pharma Daiwa Yuge Pharmacy, 646-136 Yuge, Tatutamachi, Kumamoto City 862-8002, Japan, and<sup>b</sup>Department of Biopharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, 5-1 Oe-honmachi, Kumamoto City 862-0973, Japan

(Received July 2, 2007)

A clinical research is not only an important issue for hospital pharmacist but also for community pharmacist because it is necessary to practice high quality pharmaceutical care. It goes without saying that drug and patient's informations are of great importance to investigate the clinical research in community pharmacist. However, the accessibility of latter information is limited to prescription, medication note, medication and care records, interview to the patients for community pharmacist, so far. Therefore, likewise pharmaceutical care, the abilities that find and solve the problems is very important for the clinical research by community pharmacist. In addition, it should consider that it cooperates with the facilities such as the hospital and faculty of university. This paper give a summary account of the usefulness of clinical research on the practice of pharmaceutical care for community pharmacy using our three examples such as, 1) Evaluation of usefulness of population pharmacokinetics analysis results to community pharmacy—effect of smoking and gender difference on olanzapine dosages, 2) Investigation of binding of drugs with natural polymer supplements, 3) Health promotion by primary-care pharmacist—Usefulness of educational activities for importance of folic acid intake in pregnancy-aged women, which have been worked together with hospital pharmacist, faculty of university, and community resident, respectively.

**Key words**—community pharmacist; pharmaceutical care; clinical research**1. はじめに**

薬剤師にとっての臨床研究とは、患者に対して最適な医療を提供するために必要な活動の1つである。当然のことながら、これは“街の科学者”である地域薬局薬剤師にとっても重要な課題であることは言うまでもない。ところで、薬剤師業務の目標は質の高いファーマシューティカルケアを実践することであるが、そのためには、科学的根拠に基づいた情報を活用することが必要不可欠である。しかしながら、医療現場では、かならずしも必要なときに必要なだけの情報が入手できないことも多い。そのようなケースでは、場合によっては薬剤師自らが臨床

研究を試み、目的とする情報を作り出すことが要求される。実際、われわれはこれまでに薬局利用者に対する医薬品適正使用の推進及びより質の高い情報提供を実践するために様々な臨床研究を行ってきた。<sup>1-3)</sup>ここでは、これまでに行った臨床研究を振り返り、地域保険薬局における臨床研究の在り方について述べる。

**2. 薬局薬剤師が臨床研究を行う際の問題点**

地域保険薬局で臨床研究を行う場合、物理的、社会的、制度的な種々の問題に直面する。例えば、ハード面では、小規模の施設が多いため研究設備が整っていないこと、他方、ソフト面では、臨床研究の基盤として欠かすことのできない種々の情報が収集しづらい状況におかれている。一般に、臨床研究で求められる情報は医薬品情報と患者情報の2つに大別される。病院薬剤師の場合には、カルテや診療情報などから患者背景や病歴、あるいは検査値など

<sup>a</sup>ファーマダイワ弓削薬局 (〒862-8002 熊本市龍田町弓削 646-136), <sup>b</sup>熊本大学大学院医学薬学研究部 (〒862-0973 熊本市大江本町 5-1)

\*e-mail: uge-drug@se.kcn-tv.ne.jp

本総説は、日本薬学会第127年会シンポジウム S47 で発表したものを中心に記述したものである。

比較的詳細な患者情報が収集可能である。ところが、地域薬局薬剤師では、処方箋、薬歴、お薬手帳などからの限られた情報しか得ることができず、正確な病歴や検査値といった臨床研究に必要な患者情報を収集し難く、臨床研究を遂行していく上でのボトルネックになっている。われわれは、上述した問題に対する解決方法の1つとして、他の地域薬局や院内薬剤部、大学（薬学部）あるいは地域住民と積極的に連携して成果を挙げてきた。

### 3. 薬局薬剤師臨床研究を行う際に要求される能力

上述したように保険薬局において臨床研究を行う目的は、質の高いファーマシューティカルケアを実践し患者のQOLを向上させることである。そのためには、現状の薬局業務やサービスにおける問題点を見逃さない観察力に加えて、その本質を的確に見抜く洞察力が必要となってくる。また、このようにして抽出した問題を解決するための方法立案力やそれを実行する行動力といった問題解決能力も要求される。残念ながら、これらの能力は短期間で身に付くものではないため、大学の教育課程や日々の薬局業務の中で繰り返し訓練していく過程で培われていくものと思われる。

### 4. 保険薬局における薬学的臨床研究

上述したように、自施設のみで臨床研究を進めることが困難な場合、1) 病院薬剤部や2) 大学（薬学部）、あるいは3) 市民と連携することで問題解決に導くことができる（Fig. 1）。ここでは、それぞれの事例について紹介し、地域薬局薬剤師による

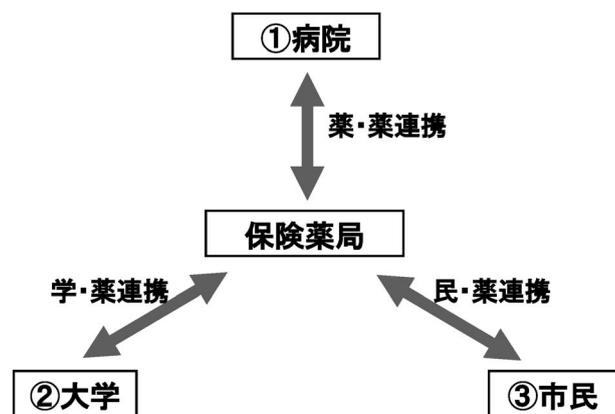


Fig. 1. Promotion of Clinical Research in Community Pharmacy by Cooperation with Other Facilities such as Hospital Pharmacy, University, Community Resident

臨床研究の進め方やその在り方について言及したい。

#### 4-1. 病院薬剤部との薬・薬連携

**4-1-1. 事例①：ポピュレーションファーマコキネティクス解析データの有用性評価—オランザピンの投与量に及ぼす性差と喫煙の影響—** 近年、統合失調症の薬物治療において非定型抗精神病薬のオランザピンが汎用されているが、その有効性には個人差があることが知られている。事実、治験段階における日本人のポピュレーションファーマコキネティクス（PPK）解析の結果から、クリアランスを変化させる要因として喫煙と性差の影響が示唆されている。<sup>4)</sup> 特に、喫煙については、統合失調症患者における喫煙率が一般人口に比べ有意に高いという報告があるほか、<sup>5,6)</sup> われわれが実施したオランザピン服用患者を対象とした調査においても同様な結果が得られたことから（Table 1）、相互作用に対する十分な注意が必要である。

ところが、実際に、これらの因子が実地医家の処方に対してどの程度影響を及ぼしているのかを具体的に検証した市販後の調査結果は見当たらない。また、PPKは薬物血中濃度モニタリング（TDM）を行うための解析方法として繁用されているが、同時に解析結果は投与量に関連するクリアランスへの寄与因子や副作用のリスク因子を把握することができる。そのため、処方監査や副作用モニタリング、あるいは情報提供など薬剤師業務において有用な情報を提供してくれる。特に、地域保険薬局のように、血中濃度や検査値など患者情報の入手が限られている場合には薬剤師業務において非常に有用な情報になり得るとと思われる。この点を明らかにするために、臨床現場で得られた結果をPPK解析の結果と比較することは地域保険薬局におけるPPKの有用性を検証する上でも意義深いものと思われる。

そこで、当薬局においてオランザピンが処方され

Table 1. Smoking Prevalence of Patients who Treats with Olanzapine as Compare to General Populations in Japanese 喫煙率 (%)

	患者	日本人(成人) <sup>a)</sup>	日本人(30-49歳) <sup>b)</sup>
男 性	68.8	46.8	54.4-56.8
女 性	27.7	11.3	10.7-18.1
平均値	48.3	29.1	32.6-37.5

<sup>a)</sup> 厚労省国民栄養調査（平成15年）、<sup>b)</sup> 厚労省国民栄養調査（平成15年）のうち30-49歳の平均喫煙率。

た外来患者 95 名を対象に、オランザピンの投与量に対する性別及び喫煙の影響について調査を行った。その際、調査前後 1 ヶ月間に処方変更があった場合や、オランザピンのクリアランスに影響を与える薬剤が処方されている患者は調査対象外とした。また、退院時、外来通院となった患者については院内薬剤部と連携し患者情報を入手した。

処方調査を行った結果、オランザピンの投与量は非喫煙者に比べ喫煙者の方が有意に高い値を示した (Fig. 2)。また、女性よりも男性の方が高用量を処方されていることが判明した。ここで、男女間の体重差を考慮し、体重補正を加えて同様な検討を行ったところ、女性よりも男性の方で投与量が大きくなる傾向が認められた ( $p=0.062$ )。一方、インタビューフォームに記載されているオランザピンの PPK 解析データでは、最もクリアランスの大きいグループである男性喫煙群 (14.3 l/h) と最も小さい女性非喫煙群 (11.0 l/h) との差異は約 1.3 倍異なっているが、これは本研究より明らかとなった体重補正後の投与量の差異 (約 1.3 倍) と一致していた (Fig. 3)。

今回の調査に際し、処方医は患者の状態をみながらさじ加減を行って投与量を設定おり PPK 解析データの内容については知らなかった。そのため、今回の投与量の差異は性別や喫煙といった因子が影響して、結果的に PPK 解析結果を反映したものと推察される。つまり、オランザピンの PPK 解析結果は実地医家の処方を十分に反映しており、保険薬局におけるファーマシューティカルケアを実践する

上での有用な情報である可能性が示唆された。

本研究のように地域保険薬局が院内薬剤部とうまく連携ができるようになると患者情報へのアクセス制限という薬局薬剤師が抱える問題点は解決される。現在、本研究の成果は、当薬局においてオランザピン服用患者に対する処方監査や服薬指導の際に活用している。また、処方医に対しても本研究内容を紹介し、オランザピンの処方設計における問題点を認識してもらうとともに外来患者の喫煙状況について定期的に情報提供を行い、処方設計を支援している。

ただし、残念なことに、保険薬局薬剤師を対象として、PPK 解析データに関する調査を行ったところ、PPK に関する認知度はある程度あったものの、PPK 解析結果が添付文書に記載されていることやそれを業務に活かしているケースはほとんど認められなかった (Fig. 4)。今後は本研究結果を参考に、地域薬局薬剤師に PPK 解析結果を薬剤師業務に活用するメリットを啓発していく必要があると考えている。

さらに残念なことに、添付文章の医薬品情報項に PPK 解析データが記載されている割合は非常に少ない。今後は製薬メーカーに対しても多くの薬剤で PPK データの添付文章あるいはインタビューフォームへ記載してもらえるように啓発活動を行っていく必要があると考えている。

## 4-2. 大学との学・薬連携

**4-2-1. 事例②：天然高分子サプリメントに対する薬物の結合性に関する検討** 近年の健康ブームを反映してサプリメントの利用者が急増している。

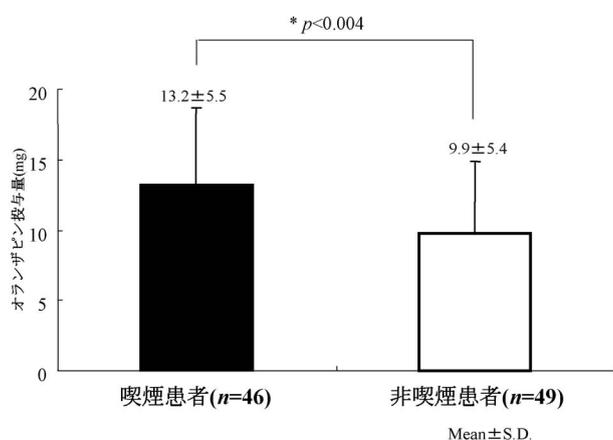


Fig. 2. Relationship between Olanzapine Daily Dosages and Smoking in Schizophrenia Patients

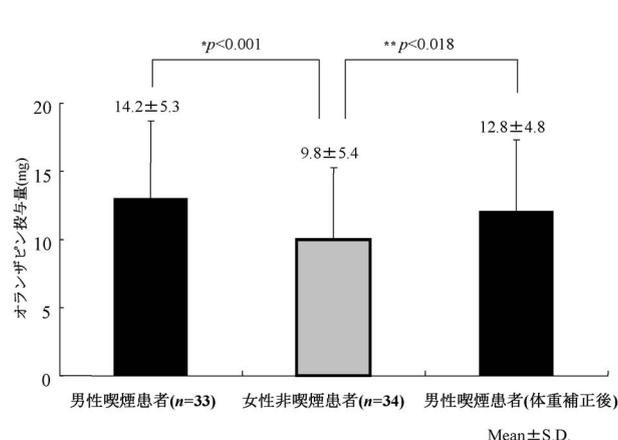


Fig. 3. Comparison of Olanzapine Daily Dosages between Male Smoking Group and Female Non-smoking Group

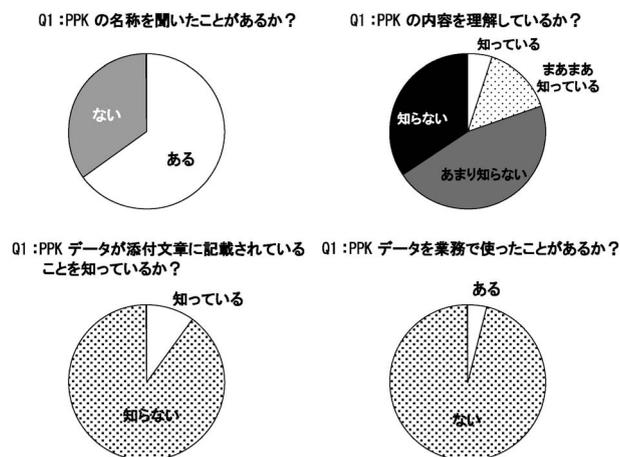


Fig. 4. Questionnaire Survey about PPK to Community Pharmacists ( $n=31$ )

中でも、統合失調症、がんあるいは循環器疾患患者の場合、治療薬とサプリメントを併用している場合が多い。事実、われわれも店頭で処方薬とサプリメントの併用、いわゆる“飲み合わせ”に関する質問を受ける機会が多い。つまり、これからの地域薬局薬剤師にはサプリメントと医薬品との相互作用に対する適正なマネジメント能力が求められる。しかしながら現状では、サプリメントと医薬品との相互作用に関する情報は不足しており、薬剤師が適切なアドバイスを行うには困難な状況である。

サプリメントの中でも、食物繊維、タンパク質、糖類といった天然高分子は整腸、血糖降下、脂質低下といった多様な機能を有しているため、非常に人気のある機能成分である。そのため、これらのサプリメントを利用している人では医薬品を服用している割合が多く、必然的に両者の相互作用に関する質問を受ける機会も多い。ところで、これら高分子素材は疎水性や親水性あるいは電荷の有無といった様々な物理化学的な性質を有しており、医薬品と同時に併用すると、消化管で両者が結合することによって医薬品の消化管からの吸収阻害を引き起こす可能性が懸念される。<sup>7)</sup>

しかしながら、この問題に関する研究に着手した当時は、高分子サプリメントと医薬品との相互作用に関する系統だった研究はほとんどなされていなかった。そこで、この問題の一端を明らかにするために、繁用されている天然高分子サプリメントの市販製品を用いて薬物との結合性に関する基礎的な検討を行った。ここではサプリメントとして高分子を謳

っている市販品、低分子化アルギン酸ナトリウム、グアーガム分解物、キトサン、小麦アルブミン、ビール酵母由来食物繊維、難消化性デキストリンの6種類を選択した。一方、モデル薬物としては、酸性、塩基性薬物であるワルファリン、ケトプロフェン、クロルプロマジンを選択した。両者の結合性については限外ろ過法により評価を行った。

その結果、Table 2に示すように、特にキトサンにおいて非常に高い結合性が観察された。キトサンはキチンを脱アセチル化することにより精製されるが、この過程においてキトサン分子中に多くのアミノ基が遊離される。今回、キトサンが酸性薬物に対して高い結合性を示したことから、結合過程には疎水相互作用やファンデルワールス力に加え、キトサン分子中のアミノ基を介する静電的相互作用や水素結合が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

ところで、ワルファリンは生理活性が高く、細かい用量設定が必要な薬物であるため、このような結合性の影響が特に問題となり易い。そこで、キトサンとワルファリンの組み合わせについてさらなる検討を加えた。Figure 5はキトサンとワルファリンの結合性を製品間で比較したものである。予想に反し、キトサンに対するワルファリンの結合性はほとんどないものから約70%程度と非常に高いものまであり、製品間で大きく異なっていることが判明した。このことは、個々のキトサン製品に対する薬物の結合性についての予測が非常に困難であることを意味している。

一般にサプリメントは医薬品に比べ製造過程や品質管理に関する規制が厳しくないため、製造メーカー毎に製法が異なる。その結果、同じサプリメントであっても、有効成分の含量や精製度、添加物の種類、さらには不純物の混入度がメーカーにより異なることがある。これらを考慮すると、今回キトサンの製品間で観察された結合性の差異は、キトサンの含量や脱アセチル化度の違い、あるいは脂肪酸エステルといった配合物質の違いが影響している可能性が推察される。

以上の結果より、キトサンをはじめとする高分子サプリメントと薬物の併用は、結合による吸収阻害が引き起こされる可能性が示唆された。

この調査後、他の薬局からこれまで INR のコン

Table 2. Binding of Drug to the Natural Polymer Supplements by Ultrafiltration Technique

	結 合 率 (%)		
	ワルファリン	ケトプロフェン	クロルプロマジン
低分子化アルギン酸 Na	7.34±0.90	1.25±3.54	2.56±2.11
グァーガム分解物	1.85±5.90	20.8±5.81	3.62±5.11
キトサン	65.6±9.23	83.1±0.75	29.3±0.15
小麦アルブミン	34.6±1.49	11.6±0.40	2.62±5.11
ビール酵母由来食物繊維	1.98±5.97	1.76±1.81	3.82±2.11
難消化性デキストリン	23.0±7.11	2.55±1.58	3.42±1.11

n=5, Mean±S.D.

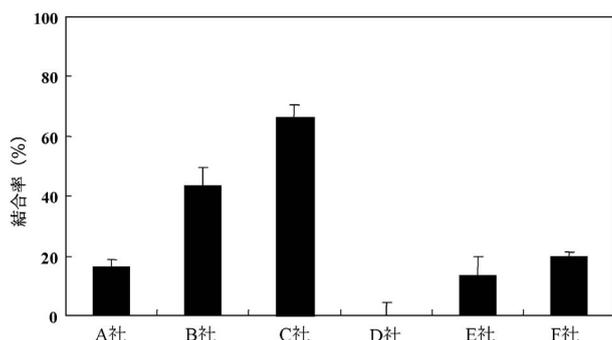


Fig. 5. Differences among Chitosan Products on Warfarin Binding

コントロールが良好であったワルファリン服用患者で、急に INR が低下した症例について相談を受けた。本ケースでは、INR の変動前後での処方薬の変更や併用薬の有無、下痢や感染症等の体調変化、食生活の変化もなかった。そこで、サプリメント摂取に関するインタビューを行うよう提案したところ、INR の変動より 1 週間前からキトサン含有サプリメントを摂取していたことが判明した。そのため、担当薬剤師が本製品の摂取を直ちに控えるようアドバイスしたところ、INR は以前のレベルにコントロールされるようになったケースを経験した。これらの知見に基づき、現在では、ワルファリンだけでなく、抗がん剤のように生理活性の高い薬物や免疫抑制剤といった TDM 対象薬物を服用している患者に対しては、高分子サプリメントの摂取は避けるよう指導している。

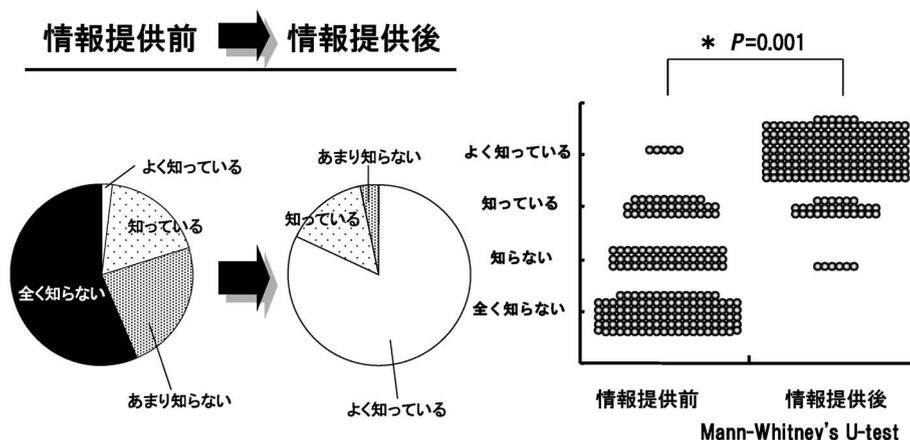
本研究のように日々の薬局業務で生じた問題が臨床現場のみで解決することが難しい場合には、大学などと連携して、一度基礎研究へ掘り下げるといった手段を選択することも真のファーマシューティカルケアを実践していく上で必要になってくるであろう。

### 4-3. 市民との民・薬連携

**4-3-1. 事例③：葉酸摂取における認知度調査と能動的情報提供** 近年、葉酸が胎児の二分脊椎や無脳症といった神経管閉鎖障害の発症を低減することが多くの疫学研究により明らかにされている。<sup>8,9)</sup> そのため厚生労働省は妊娠可能な年齢の女性に対する積極的な葉酸摂取を推奨している。<sup>10)</sup> ところが、これまでいくつかの機関により実施された葉酸に関する調査結果では、国民の妊婦に対する葉酸の有用性に関する知識は乏しく、妊娠可能な女性が積極的に葉酸を摂取しているケースは少ないようである。事実、厚生労働省の葉酸摂取推奨後においても神経管閉鎖障害の発症リスクは減少していない。

そこでわれわれは、地域住民に対するプライマリヘルスケア提供を目的として、10-20 代女性を対象に葉酸に関する認知度調査を行うとともに適切な葉酸摂取に関する能動的情報提供を行った。その内容としては、葉酸の有効性及び厚生労働省が推奨している適切な摂取量や方法を対象とした。その後、再度アンケートを実施して能動的情報提供前後における市民の理解度変化を調査した。その結果、回答者の大部分が葉酸に関する知識を持ち合わせていないことが判明した (Fig. 6)。しかしながら、薬剤師が葉酸に関する能動的情報提供を実施することで、いずれの項目においても理解度の有意な改善が認められるとともに、妊娠時に葉酸不足にならないよう注意し、場合によってはサプリメントの摂取を考慮するとした意識の改善も見受けられた。また今回、作成した情報提供書は全般的に好評であり、今後もこのような薬剤師オリジナルの情報提供を希望する意見が多く寄せられた。したがって、地域薬局薬剤師による健康情報の啓発活動は、地域住民のヘルスプロモーションを推進していく上での有用な手法で

➤ Q1.葉酸という名前を聞いたことがありますか？



➤ Q3.葉酸が赤ちゃんの先天性異常である二分脊椎や無脳症などの発症リスクを低減させることは知っていますか？

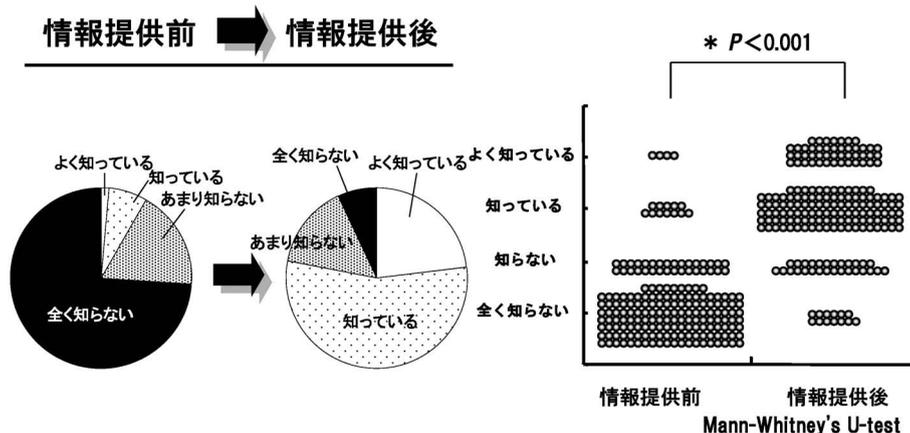


Fig. 6. Changes in the Understanding of Pregnancy-aged Women about Folic Acid Intake before and after Intervention Using Information Provision by Community Pharmacist

ある可能性が示唆された。

本研究はプライマリケアの一端を担う地域保険薬局薬剤師が地域住民と連携し、ヘルスプロモーションに積極的に介入する有用性をアンケート調査により評価した事例である。アンケート調査は、他の臨床研究手法に比べて、低コストであり、特別な設備も必要としないため、地域保険薬局のような比較的研究環境が整ってない施設でも手軽に行える利点を有している。<sup>1)</sup> 現在、われわれも本研究を応用して、他薬局と共同でヘルスケアに関する啓発活動を鋭意実施している。このように地域に根ざす保険薬局はプライマリケアの前線基地として機能すべきであろう。

## 5. おわりに

地域薬局薬剤師は街の科学者あるいは地域医療におけるケアチームの一員として地域住民のヘルスケアにおける問題点を抽出し、それを解決するために積極的に臨床研究を行う必要がある。さらに臨床研究を基盤とした質の高いファーマシューティカルケアやプライマリヘルスケアを実践することにより、患者のQOL向上や地域住民の健康維持に努めていくことがこれからの地域薬局薬剤師に求められてくるであろう。

## REFERENCES

- 1) Toru M., Kenji Y., Shinichi H., Arahira M., Hiroki S., Yoshida S., Yoshiro O., Maeda A.,

- Keishi Y., Hiroshi M., Kenji K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **30**, 608–613 (2004).
- 2) Hiroki S., Toru M., Arahira M., Yoshida S., Maeda A., Kenji K., Yoshiro O., Keiishi Y., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **31**, 744–748 (2005).
- 3) Hiroki S., Toru M., Youko O., Emiko M., Keiko K., Rinko I., Yoshiro O., Makoto A., Msaki O., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 940–945 (2006).
- 4) Zyprexa® tablets, Eli Lilly Japan Co., Ltd., Interview form.
- 5) Lohr J. B., Flynn K., *Schizophr. Res.*, **8**, 93–102 (1992).
- 6) Ziedonis D., Williams J. M., Smelson D., *Am. J. Med. Sci.*, **326**, 223–230 (2003).
- 7) Yasuhumi S., *J. Pract. Pharm.*, **55**, 231–233 (2004).
- 8) Laurence K. M., James N., Miller M. H., Tennant G. B., Campbell H., *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, **282**, 1509–1511 (1981).
- 9) MRC Vitamin Study Research Group., *Lancet*, **338**, 131–137 (1991).
- 10) Ministry of Health, Labour and Welfare Home page: ([http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1212/h1228-1\\_18.html](http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1212/h1228-1_18.html)), 2006
- 11) Toru M., Hiroki S., *J. Jpn. Pharm. Assoc.*, **59**, 459–463 (2007).