—Note—

平易な質問票を活用した副作用検出の試み

土屋寛典，白神　誠*

Detection of Adverse Drug Reactions with the Use of a Simple Questionnaire

Hironori TSUCHIYA and Makoto SHIRAGAMI*
School of Pharmacy, Nihon University, 7–7–1 Narashinodai, Funabashi, Chiba 274–8555, Japan

(Received March 23, 2010; Accepted June 11, 2010; Published online June 14, 2010)

In order to detect adverse events in patients at pharmacies, a questionnaire was developed to evaluate adverse drug reactions that may come from the use of pharmaceuticals. The questionnaire enabled pharmacists to assume possible adverse drug reactions while they dispense a prescription but was designed not to make patients sensitive. An investigation method was developed to detect adverse drug reactions that may be attributable to drug treatment by leading patient natural complaints while pharmacists provide drug treatment guidance to patients. This investigation was conducted at six pharmacies. As a result, 26.6% of the adverse drug reactions that can be associated with the question items ticked by at least five patients who had received the same drug were not indicated in the precautionary statements of the drugs. This suggests that this investigation may possibly contribute to detection of unknown adverse drug reactions. Furthermore, some of the patients who ticked question items related to prodromal symptoms of serious adverse drug reactions had received drug therapies that were known to be associated with those adverse drug reactions. This also suggests that the investigation may possibly contribute to detection of serious adverse drug reactions. It was considered to be more effective to focus on detection of serious adverse drug reactions with the use of the questionnaire in the future, which is more important than safety precautions. The accuracy in judging adverse drug reactions can be enhanced by asking patients with chronic diseases to respond to the questionnaire every time a prescription is dispensed.

Key words——detection of adverse drug reaction; pharmacy; questionnaire

緒　　言

医薬分業の進展に伴い，外来での薬物治療における安全性確保は薬局薬剤師の手に委ねられるようになった．特に長期投薬の拡大により，その役割は一層重要なものとなってきている．患者に対する有害事象を薬局で検出するのに，臨床検査値等の客観的な情報入手は困難であり，患者からの訴えに頼らざるを得ない．しかし，患者は自分に生じている症状を医薬品の副作用と認識するのは難しく，また認めたくないという気持ちも働き，患者自らがそれを訴えることを期待するだけでは十分ではない．このことは，今回の調査における薬剤師の感想として，「普段口にしなくても副作用を経験している患者さんが多いことに気づかされた」とあることからも確認されている．また，薬剤師から積極的に問いかけたとしてもその対象は使用上の注意に記載されている副作用に限られてしまう．また，薬剤師も患者も副作用の有無に関するやりとりに十分な時間を割くことができない場合もあるであろう．

薬局において，患者に生じた有害事象を検出するための以上のような問題点を解消するために，処方せん受付から医薬品交付までの待ち時間に，医薬品によって起こり得る副作用症状を評価，推定可能でかつ患者にはそれを意識させない質問票を活用すれば，患者の自然な訴えを導き，その情報を基に服薬指導を行うことで医薬品による副作用を検出することが可能ではないかと考えた．そこでそのような質問票を作成し，この調査方法の有用性を検証するために作成した調査票を，薬局で実地に用いて調査を行った．

方　　法

1. 質問票の作成　質問票に載せる質問項目

日本大学薬学部
*e-mail: shiragami.makoto@nihon-u.ac.jp

Table 1. Question Items (excerpt)

□食事を残すことが多くなった気がする.
□あせりを感じることが多くなった気がする.
□飲み物をよく飲むようになった気がする.
□顔の表情が変わった気がする.
□ご飯を食べると気持ち悪くなることがよくある.
□体をよくかくようになった気がする.
□ちょっとしたことでも疲れやすくなった気がする.
□肌の色がなんとなく変わった気がする.
□頭がぼんやりする気がする.
□すぐにお腹がすくようになった.
・・・

は，厚生省薬務局安全課長通知「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」[1]から患者が自覚可能な副作用を抜き出し，これを可能な限り患者に副作用を意識させずかつ，その症状を推定できるものとなるように表現し，作成した．その一部を Table 1 に示す．質問項目数は，患者にそれほど負担を与えずに調剤の待ち時間に記載できるよう，全部で 45 項目とした．回答方法は質問項目のうち該当するものにはチェック「レ」を付けてもらうこととした．また，チェックの付いている質問項目について薬剤師がさらに詳細を確認するための手助けとして「質問項目—副作用—副作用を特定するための質問項目」を対比させた，質問項目対比表を用意した．

2. 調査の実施 調査は千葉県内の 6 薬局の協力を得て行った．慢性疾患で薬剤を服用している患者の処方せんを受け取った薬剤師は，患者に服薬指導の一環として調剤の待ち時間に調査票に記入することを依頼した．薬剤交付時に調査票を受け取った薬剤師は，質問項目へのチェックの有無を確認し，チェックが付けられている質問項目がある場合には，質問項目対比表を参考に副作用かどうかを特定するための追加の質問を行うこととした．質問項目にチェックの付けられた質問票を当方で回収するとともに，匿名化された薬歴又は処方せんの写しの提供を受け，回答者の質問票記入日当日の処方薬剤を確認した．

3. 調査方法の有用性の評価 調査方法の有用性の評価は，①この調査方法は未知の副作用の検出に寄与できるか，②この調査方法は重篤な副作用の検出に寄与できるか，の 2 つの観点から行った．未知の副作用の検出に寄与できるかどうかについては，同一の薬剤を服用している 5 人以上がチェックを付けた質問項目について，想定される副作用とその薬剤との間に関連がある可能性があると仮定し，その副作用がそれぞれの薬剤の使用上の注意に記載されているかどうかを調査した．

Table 2. Questions Related to Prodromal Symptoms of Serious Adverse Drug Reactions (excerpt)

Serious adverse drug reactions	Questions associated with prodromal symptoms of serious adverse drug reactions
スティーブンス・ジョンソン症候群	• 熱っぽい日が多くなった気がする. • 顔の表情が変わった気がする. • 食べ物がのどを通りにくくなった気がする. • 肌の色がなんとなく変わった気がする. • 肌があれやすくなった気がする. • 体をよくかくようになった気がする.
血小板減少症	• 肌の色がなんとなく変わった気がする. • 歯磨きをしている時に血が出ることが多くなった気がする.
間質性肺炎	• 熱っぽい日が多くなった気がする. • 咳をよくするようになった気がする. • 少し歩いただけでも息が切れる様になった気がする.
横紋筋融解症	• 力が入らないことがある. • 手にしたものをよく落とすようになった気がする. • 階段を登りづらくなった気がする.

また，重篤な副作用の検出に寄与できるかどうかについては，重篤な副作用の前駆症状[2]を想定して作成した質問項目（Table 2）にチェックを付けた患者が服用している薬剤の使用上の注意に，その重篤な副作用が記載されているかどうかを調査した．

結　　果

1. 回答者の背景 調査票を配布した患者は 133 人で，このうち 120 人（90.2%）が質問項目にチェックを付けており，チェックが付けられた質問項目は延べ 681 個であった．患者の性別は男性が 55 人（45.8%），女性が 65 人（54.2%），回答患者の平均年齢は 67.2 歳（S.D.: ±9.1 歳）と比較的年齢層が高かった．

2. 未知の副作用の検出 同一の薬剤を使用している 5 人以上がチェックを付けた質問項目は，薬

剤との組み合わせで 20 項目，61 組であった．残念ながら，質問項目にチェックを付けた患者への薬剤師による追加の質問が当初意図したとおりには行われなかったために，副作用かどうかの確認はできなかった．そこで，これらのチェックがすべて副作用だったと仮定して，質問項目から想起される副作用が当該薬剤の使用上の注意に記載されているかどうかを確認したところ，61 組のうち 16 組（26.2%）は記載されていなかった（Table 3）．しかしながら，想起される副作用が記載されていなかった質問項目をみると加齢に伴う症状と思われる項目であり，今回の回答者の年齢が比較的高かったことから，副作用ではなく加齢に伴う症状がチェックされた可能性も考えられた．

3. 重篤な副作用の検出　重篤な副作用の前駆症状を想定して作成した質問項目にチェックを付けた患者数は延べ 543 人であった．例えば，重篤な副作用として「横紋筋融解症」を取り上げると，「横紋筋融解症」の前駆症状に関連する 3 つの質問項目（Table 4）にチェックを付けた患者は，それぞれ，18 人，8 人，34 人であった．これらの患者のうち，「横紋筋融解症」の副作用が知られている薬剤を服用している患者は，それぞれ 13 人，4 人，18 人であり，これらの患者に対しては，「横紋筋融解症」の前駆症状を示している可能性を念頭に置く必要があろう．さらに，これらの患者の中で複数の質問項目にチェックを付けた患者は 11 人おり，これらの患者では，「横紋筋融解症」の前駆症状を示している恐れがあることがさらに高まるものと考えられた．

同様に，「間質性肺炎」については，「間質性肺炎」の前駆症状に関連する 3 つの質問項目にチェックを付けた患者で「間質性肺炎」の副作用が知られている薬剤を服用している患者は，それぞれ，6 人中 2 人，17 人中 10 人，11 人中 6 人であった．さらに，これらの患者の中で複数の質問項目にチェックを付けた患者が 5 人いた．

4. 調査協力薬剤師からの意見　調査に協力した薬剤師より本調査に関し評価すべき点として比較的多く指摘されたのは，「患者様と話すきっかけになった」といった患者とのコミュニケーションに関連することや「副作用らしいものが確認できた」と

Table 3. Assumable Adverse Drug Reactions that Were Not Indicated in Precautionary Statements and Were Ticked by at Least Five Patients Who Underwent Same Drug, Questions, and Drug Names

Questions	Assumable adverse drug reactions	Drug names
新聞やテレビが見づらくなった気がする.	視覚障害　（例）羞明，視力減退感，閃光感，霧視，視調節障害	アセチルサリチル酸 アルファカルシドール ケトプロフェン ファモチジン レバミピド ロスバスタチン
少し歩いただけでもドキドキする気がする.	動悸 高血圧（肩こり，頭痛，頭重，動悸，息切れ，耳鳴り，めまい）	アセチルサリチル酸
物忘れをよくするようになった気がする.	一過性の錯覚・幻覚・せん妄（夜間譫妄等） 知的能力の低下　（例）物忘れ，記憶力・記銘力の減退	アセチルサリチル酸 アムロジピンベシル酸塩 カンデサルタン ケトプロフェン ニフェジピン
肩こりが酷くなった気がする.	高血圧（肩こり，頭痛，頭重，動悸，息切れ，耳鳴り，めまい）	ケトプロフェン
階段を登りづらくなった気がする.	関節痛 末梢神経障害　（例）一過性の神経痛 筋緊張異常　（例）寡動，動作緩慢，肩凝り，前傾前屈姿勢，下肢のつっぱり感 筋痛	アセチルサリチル酸 ケトプロフェン メコバラミン

Table 4. Questions Ticked by Patient(s) and Drug Names Where Assumable Serious Adverse Drug Reactions Were Indicated in Precautionary Statements (excerpt)

Serious adverse drug reactions	Questions	Drug names*
スティーブンス・ジョンソン症候群	熱っぽい日が多くなった気がする.	PL 顆粒，SG 顆粒，アセチルサリチル酸，アセトアミノフェン，アレンドロン酸，アロプリノール，オメプラゾール，カルボシスティン，サラゾスルファピリジン，シメチジン，ファモチジン，フロセミド，ラニチジン，ランソプラゾール，リシノプリル，レボフロキサシン，ロキソプロフェン
	顔の表情が変わった気がする.	
	食べ物がのどを通りにくくなった気がする.	
	肌の色がなんとなく変わった気がする.	
	肌があれやすくなった気がする.	
	体をよくかくようになった気がする.	
血小板減少症	肌の色がなんとなく変わった気がする.	アセチルサリチル酸，アムロジピン，アロプリノール，オルメサルタン，カルベジロール，カンデサルタン，グリメピリド，サラゾスルファピリジン，ジゴキシン，トリクロルメチアジド，ニコランジル，ニフェジピン，バルサルタン，ピオグリタゾン，ピタバスタチン，ファモチジン，フルバスタチン，フロセミド，マニジピン，ラニチジン，リシノプリル，ロスバスタチン
	歯磨きをしている時に血が出ることが多くなった気がする.	
間質性肺炎	熱っぽい日が多くなった気がする.	PL 顆粒，アロプリノール，イブプロフェン，オメプラゾール，カルバマゼピン，サラゾスルファピリジン，シメチジン，ファモチジン，フロセミド，ラニチジン，ロキソプロフェン
	咳をよくするようになった気がする.	
	少し歩いただけでも息が切れる様になった気がする.	
横紋筋融解症	力が入らないことがある.	PL 顆粒，アトルバスタチン，アロプリノール，エゼチミブ，エチゾラム，オメプラゾール，カンデサルタン，シンバスタチン，ピオグリタゾン，ファモチジン，プラバスタチン，フルバスタチン，プレミネント，ラニチジン，レボフロキサシン，ロキサチジン，ロスバスタチン
	手にしたものをよく落とすようになった気がする.	
	階段を登りづらくなった気がする.	

* 左列に挙げたいずれかの質問項目にチェックを付けた患者で使用されていた薬剤

いった副作用の検出に関連することであった．また改善すべき点としては，「字が小さくて老人には大変」，「質問の項目が多すぎる」といった質問票の形式に関連することや「人と時間がとられるので，実施できる時が限られる」といった調査を行う際の時間，人員の制約に関連することであった．

考　　察

未知の副作用の検出に寄与できるかという課題に関しては，質問項目と成分の組合わせ 61 組のうち 16 組（26.2％）でその成分を含有する製品の使用上の注意に質問項目から想起される副作用が記載されておらず，未知の副作用を検出できる可能性があることが分かった．しかし，記載されていた質問票にチェックを付けた患者への薬剤師による追加の質問が当初意図した通りには行われず副作用かどうかの確認ができなかったこと，今回の回答者が比較的年齢が高かったためか想起される副作用の記載がない質問項目が加齢に関連する症状と思われる項目であったことから，さらに検討が必要である．今回は患者の質問票への記入は 1 回だけのものであったが，今後，処方せんを受け取る毎に質問票への記入を依頼し，同じ質問項目へのチェックの有無の変動をみることで，加齢に伴う症状なのか副作用なのかの判断ができるものと思われる．

なお，特出すべき例を挙げると，NSAID のケトプロフェンの外用剤が処方されていた 6 人が，「ふらふらすることがある」という質問項目にチェックを付けていた．質問項目から想起される副作用はケトプロフェン外用剤の使用上の注意には記載されていなかったが，ケトプロフェンを成分とする外用剤以外の剤型の使用上の注意には「めまい，貧血，眠

気」といった質問項目から想起される副作用が記載されており，外用剤も他剤型の製剤と同様にこれらの副作用を引き起こしている恐れがあることが示唆された．

また，抗糖尿病薬のグリメピリドが処方されていた 3 人が，「飲み物をよく飲むようになった気がする」という質問項目にチェックを付けていた．この質問項目から想起される副作用はグリメピリドの使用上の注意には記載されていなかったが，この質問項目から想起される副作用の 1 つである「口渇」はグリメピリドが適用とする糖尿病の症状の 1 つであり，口渇は血糖値コントロールが充分に行われていないために症状が出たとも考えられる．このことより質問項目のチェックが副作用の検出だけではなく，薬物コントロールが十分に行えていないことを検出すること，つまり有効性のチェックにも利用できる可能性が示された．一方，重篤な副作用の前駆症状を検出できるかという課題に関しては，「横紋筋融解症」や「間質性肺炎」で例示したように有望であることが示された．

薬剤師からは，質問票が患者との話のきっかけとなったといった意見を得ていることから，質問票が薬剤師と患者間の距離を縮め，今まで以上に患者視点の服薬説明につながるものと考えられる．また，「普段口にしなくても副作用を経験している患者さんが多いことに気づかされた」という意見に注目すると，患者が副作用による健康被害を受けていたとしても，そのことを積極的に薬剤師に伝えているわけではないということが分かる．この原因としては例えば，コミュニケーションが十分取れていないことで患者—薬剤師間の信頼関係が薄いことや，副作用やそれに近い表現を聞くと身構えてしまいその内容を進んで伝えることができない，あるいは患者が自ら副作用ではないと決めつけて伝えていない，自分が副作用の被害にあっているとは認めたくないといった考えや，薬剤師が副作用による症状を把握しきれていないために今まで見過ごされていたといったことが考えられ，質問票という容易に用いることができる媒体と直接的には副作用を意識させない質問項目，そして多くの副作用症状を確認することが可能な質問票という調査方法の有効性が示されたものと考えられる．

今回の調査で，多くの患者が多くの質問項目にチェックを付ける可能性があることが示唆された．そこで，今後は，患者の負担を減らすために，質問項目を減らして，より安全対策上重要な，重篤な副作用の検出に重点をおいて行っていく方がよいように思われた．それにより，質問票の文字や印刷のサイズを，年齢層を問わずに回答できるような大きさに改善することもできるであろう．慢性疾患の患者において，処方せんを受け取る毎にこの質問票への回答を求めることで，前回にチェックの付かなかった項目にチェックが付くようなことがあれば，副作用かどうかの判断が一層精度の高いものとなるであろう．

謝辞　本調査に，ご協力頂きました千葉県内の，あんず薬局，大山薬局，タカネ薬局，ミヤマ薬局本店，ミヤマ薬局駅前店，ベル薬局の皆様に深く感謝致します．

REFERENCES

1) Ministry of Health, Labour and Welfare: 〈http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/10/dl/s1006-4f2.pdf〉, cited July 1, 2010.
2) Ministry of Health, Labour and Welfare: 〈http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html〉, cited 28 February, 2010.