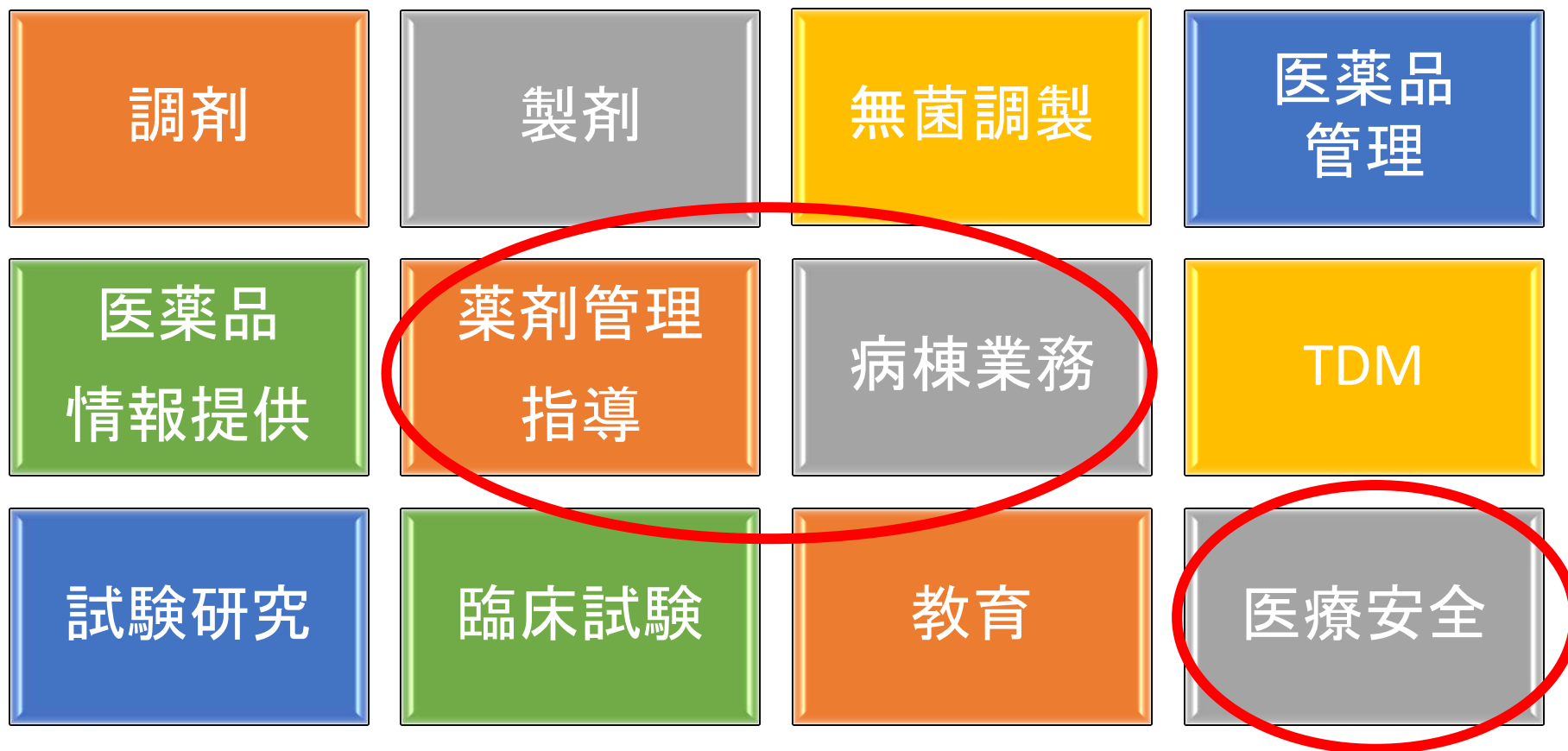


臨床検査値の利用による 処方鑑査の質向上を目指して ～検査値表示2年間の総括～

鈴木貴明

病院薬剤師の仕事



日本病院薬剤師会作成資料を一部改変

患者のための薬局ビジョン

～「門前」から「かかりつけ」、そして「地域」へ～

平成27年10月23日

厚生労働省

「患者のための薬局ビジョン」

～「門前」から「かかりつけ」、そして「地域」へ～

健康サポート機能

健康サポート
薬局

- ☆ 国民の病気の予防や健康サポートに貢献
 - ・要指導医薬品等を適切に選択できるような供給機能や助言の体制
 - ・健康相談受付、受診勧奨・関係機関紹介 等



かかりつけ薬剤師・薬局

服薬情報の一元的・継続的把握

- ☆ 副作用や効果の継続的な確認
- ☆ 多剤・重複投薬や相互作用の防止
- ICT(電子版お薬手帳等)を活用し、
 - ・患者がかかる全ての医療機関の処方情報を把握
 - ・一般用医薬品等を含めた服薬情報を一元的・継続的に把握し、薬学的管理・指導

高度薬学管理機能

- ☆ 高度な薬学的管理ニーズへの対応
 - ・専門機関と連携し抗がん剤の副作用対応や抗HIV薬の選択などを支援 等



24時間対応・在宅対応

- ☆ 夜間・休日、在宅医療への対応
 - ・24時間の対応
 - ・在宅患者への薬学的管理・服薬指導
- ※ 地域の薬局・地区薬剤師会との連携のほか、へき地等では、相談受付等に当たり地域包括支援センター等との連携も可能

医療機関等との連携

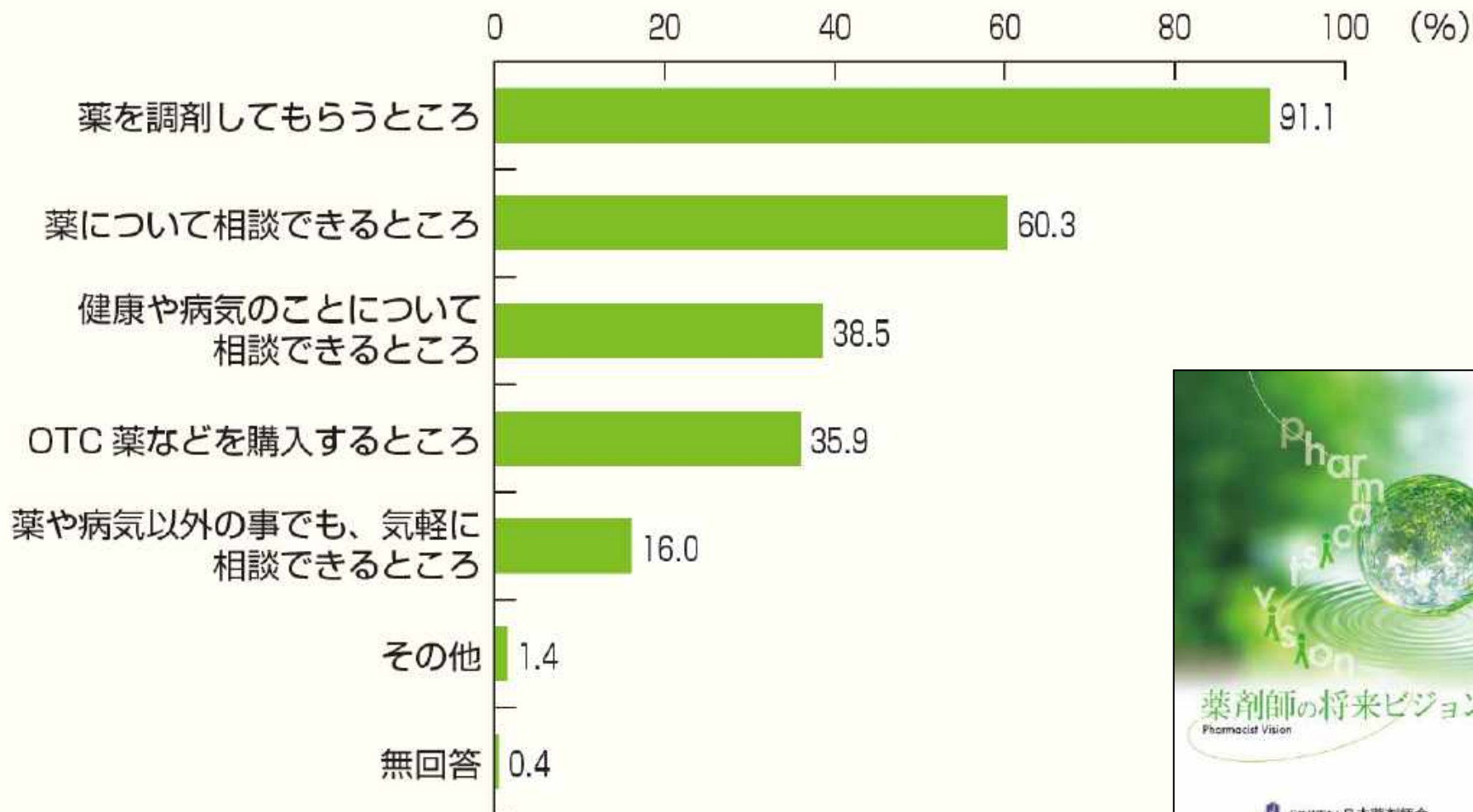
☆ 疑義照会・
処方提案

☆ 副作用・服薬状況
のフィードバック

・医療情報連携ネット
ワークでの情報共有

☆ 医薬品等に関する相談
や健康相談への対応
☆ 医療機関への受診勧奨

設問：あなたにとって「薬局」とはどのようなところですか？



薬局利用等に関する患者アンケート調査（平成23年（2011年）11月実施）より

患者目線で考えると

- なぜ病気や症状、治療のことまで質問されるのか
- 説明よりとにかく「薬を早く渡してほしい」

なぜか

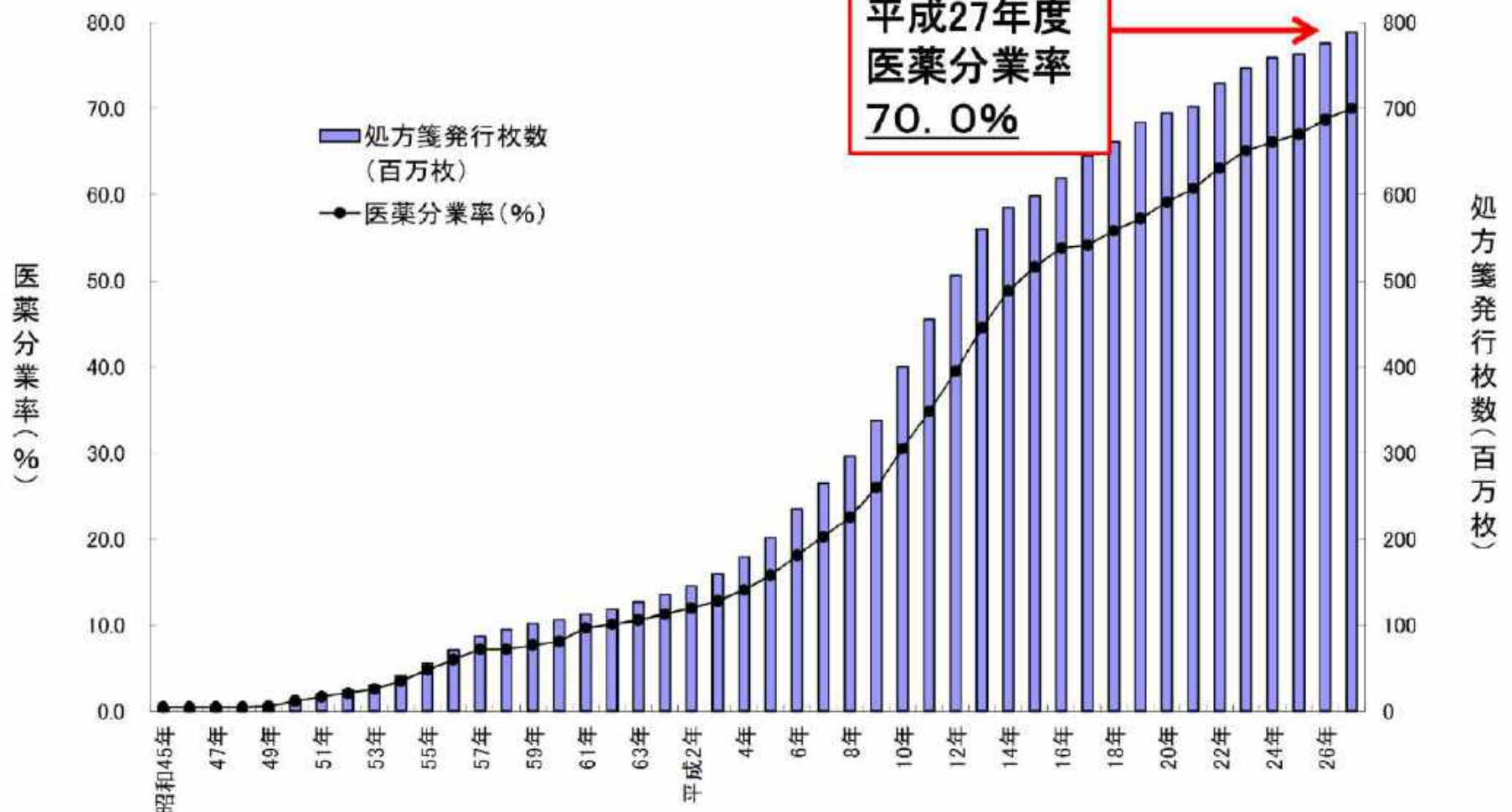
薬への関心は
高いのだが...

- どんな専門性を持っているのか
- 何を期待できるのか

まだまだ
役割と存在意義が理解されていない

医薬分業率の年次推移

医薬分業率等の年次推移



医薬分業率は年々上昇している。

$$\text{※ 医薬分業率 (\%)} = \frac{\text{処方箋枚数 (薬局での受付回数)}}{\text{医科診療 (入院外) 日数} \times \text{医科投薬率} + \text{歯科診療日数} \times \text{歯科投薬率}} \times 100$$

4

千葉県、千葉市の薬剤師数 (平成26年時点)

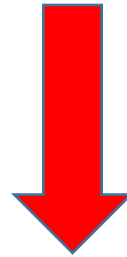
	病院		薬局数	
	施設数	薬剤師数	店舗数	薬剤師数
全国	8,493	54,879	57,784	161,198
千葉県	284	2,392	2,338	7,831
千葉市	48	※	398	※

※千葉市の薬局・病院の薬剤師数は1,872人

病院に比べて薬局の薬剤師数は圧倒的に多い！

※演者の独自調査のため各数値の信頼度は不明

薬物療法の有効性・安全性



薬局薬剤師が鍵を握っている

薬剤師による医薬品の有効性、 安全性確保をどう考えていくか

薬をきちんと服用することが効果に大きく影響する例

VOLUME 28 • NUMBER 14 • MAY 10 2010

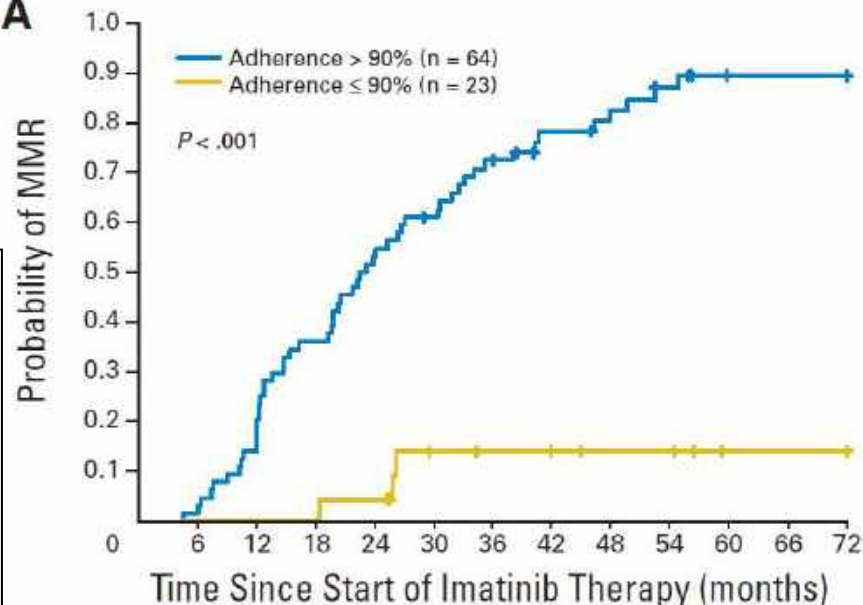
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

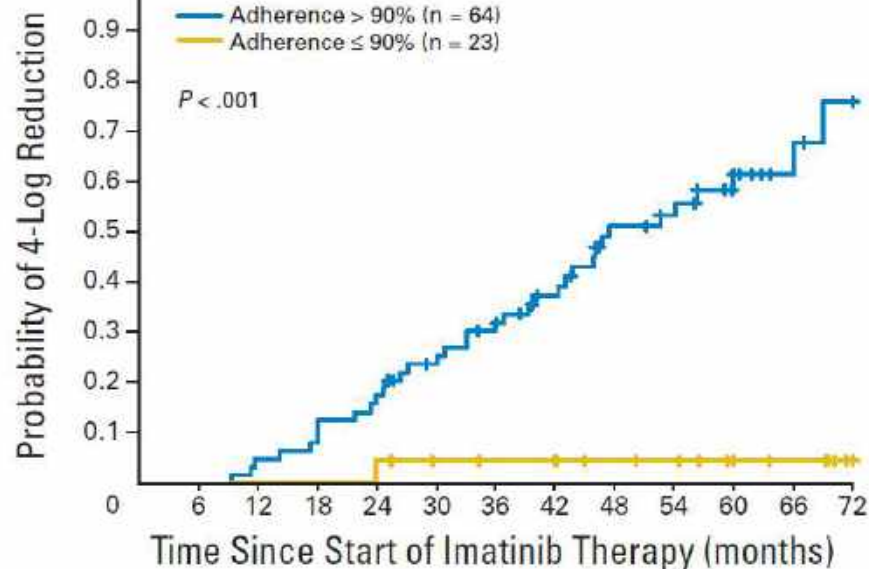
Adherence Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Achieve Complete Cytogenetic Responses on Imatinib

David Marin, Alexandru Bazeia, Francois-Nasser Mahir, Lina Eliaison, Dragana Milejkovic, Marco Bica, Jane F. Apperley, Richard Seydies, Rini Desai, Kasia Kozlovski, Christos Paliouras, Victoria Latharu, Letizia Torroni, Mathieu Molimard, Alistair Reid, Katy Bezani, Hugues de Laraulde, Cristina Guallar, John Goldman, and Jaroslaw S. Krawczak

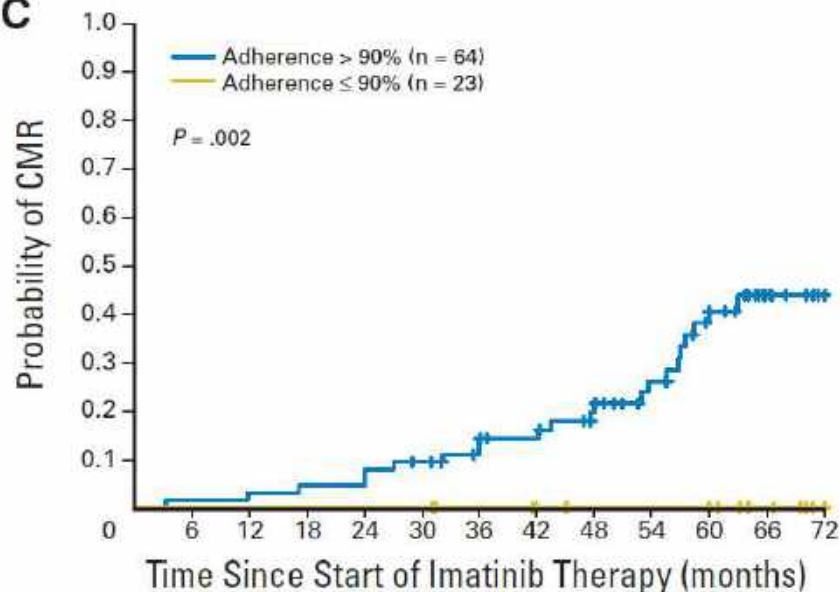
A



B



C



安全性速報

**重
要**2014年10月
14-02号

ソブリアード[®]カプセル 100mg による 高ビリルビン血症について

2013年12月6日の販売開始より、2014年10月10日までの間に、本剤（シメプレビルナトリウム）投与により血中ビリルビン値が著しく上昇し、肝機能障害、腎機能障害等を発現し、死亡に至った症例が3例報告されています（推定使用患者数18,900人）。このような状況を考慮し、本剤の「使用上の注意」の「警告」を改訂し注意喚起することになりました。

本剤のご使用にあたっては、以下の事項に十分ご注意ください。

本剤投与により血中ビリルビン値が著しく上昇し、肝機能障害、腎機能障害等を発現し、死亡に至った症例が報告されているので、次の事項に注意してください。

- 本剤投与中は定期的に血中ビリルビン値を測定してください。
- 血中ビリルビン値の持続的な上昇等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- 本剤投与中止後も血中ビリルビン値が上昇することがあるので、患者の状態を注意深く観察してください。
- 患者に対し、本剤投与後に眼球・皮膚の黄染、褐色尿、全身倦怠感等がみられた場合は、直ちに受診するよう指導してください。

「警告」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項を改訂しましたので、あわせてご連絡いたします。

お問合せ先につきましては4頁をご参照ください。

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—

安全性速報

プラザキサ®カプセル 75mg プラザキサ®カプセル 110mg による重篤な出血について

2011年8月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

本剤の発売の2011年3月14日から2011年8月11日までの間に、重篤な出血性の副作用が81例[※]報告されています。そのうち、専門家の評価により、本剤との因果関係が否定できないとされる死亡例が5例[※]報告されています（発売以降の推定使用患者数約6万4千人）。このような状況を考慮し、使用上の注意に「警告」を加えて注意喚起することに致しました。

本剤の使用にあたっては、以下の事項にご注意ください。

● 投与中は出血や貧血等の徴候を十分に観察してください

患者の状態（腎機能、高齢者、消化管出血の既往等）による出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断してください。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察し、これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行ってください。特に「慎重投与」の項に掲げられた患者には注意してください。

● 患者には、出血があった場合は直ちに医師に連絡するよう指導してください

患者には出血しやすくなることを説明し、鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等の異常な出血が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導してください。

● 必ず腎機能を確認してください

本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認してください。また、本剤投与中は適宜、腎機能検査を行い、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を考慮してください。

注）2011年8月11日までに当局報告した症例数を記載しています。

ブルーレターの症例(5例)

性別	年齢	1日 投与量	発現 までの 日数	身長 (cm)	体重 (kg)	血清Cre (mg/dL)	eGFR/ eCCR * ¹	抗血栓薬 の併用
女性	80歳代	220mg	12日	154	38.9	2.21 ^{*2}	12.4	-
女性	100歳代	220mg 150mg	不明	不明	不明	1.7 ^{*3}	21.3	-
男性	70歳代	220mg	5日	不明	不明	1.2 ^{*2}	46.9	アスピリン
女性	80歳代	220mg	11日	不明	不明	1.15 ^{*2}	34.9	アスピリン
女性	80歳代	220mg	12日	160	50	1.19 ^{*2}	29.7	リマプロスト

【禁忌】

透析患者を含む高度の腎障害
(Ccr30mL/min未満)の患者

*1:それぞれ70,80,100歳として計算、

体重データある場合はコッククロフト式で算出

*2:投与前の血清クレアチニン値

*3:投与後の血清クレアチニン値

死亡症例の中に不適切な使用がいくつも含まれている

千葉大学医学部附属病院の 年間処方箋発行枚数

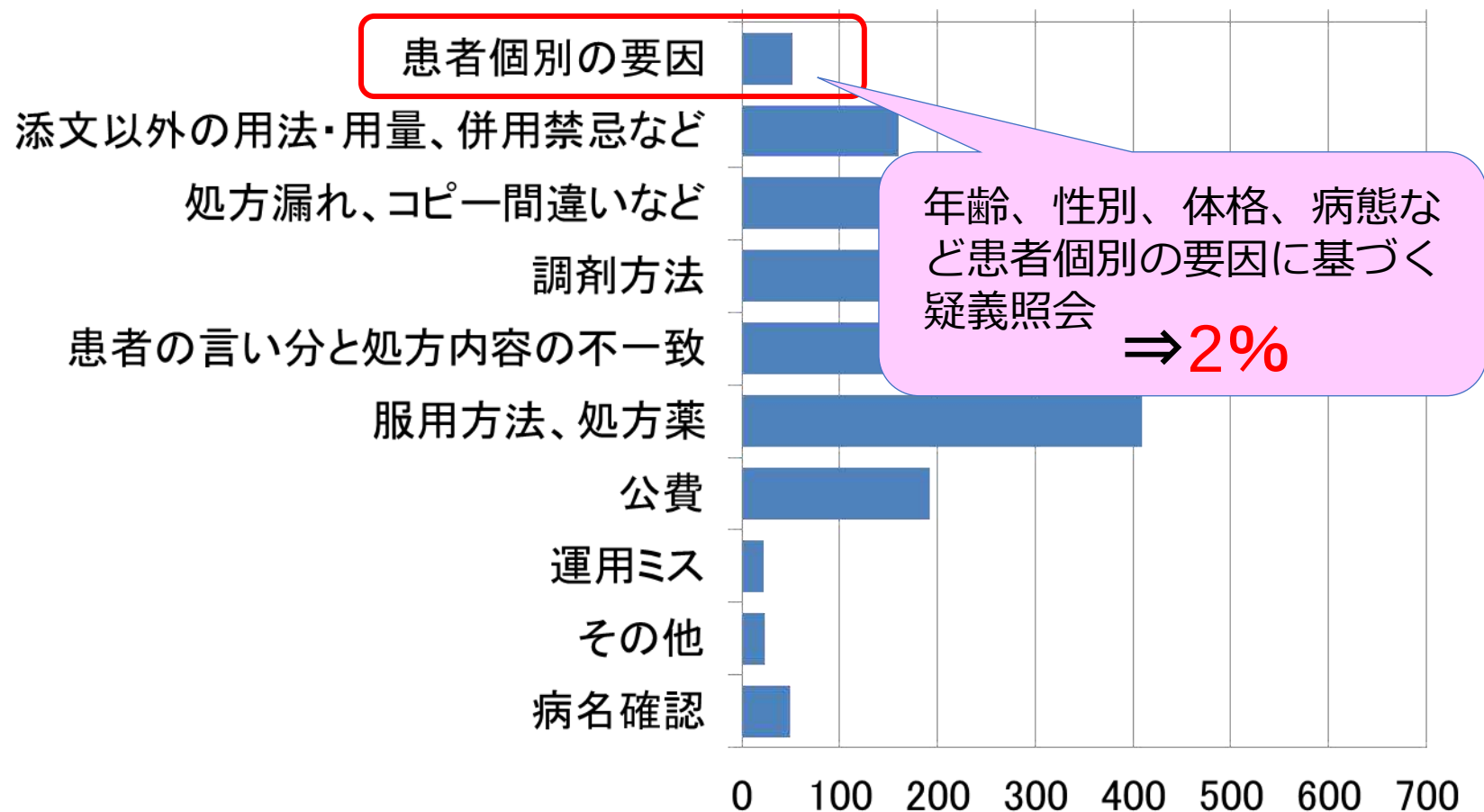
院内：約3,600枚 院外：約250,000枚

原則すべて院外処方へ

⇒院外処方せん発行率 **約99%**

院外処方せん問い合わせ件数：**約10,000件**

疑義照会内容



疑義照会件数 (件)

2014.7月～9月

処方せん1枚から得られる情報は少ない
⇒ **薬学的管理にも限界がある**

薬物療法の安全性の確保の
ためにはもっと情報が必要！！



処方鑑査に必要な情報として
臨床検査値を処方せんへ表示

平成26年度
医療機関における医薬品安全性情報の
入手・伝達・活用状況等に関する調査

主な調査結果及び望まれる方向

目次

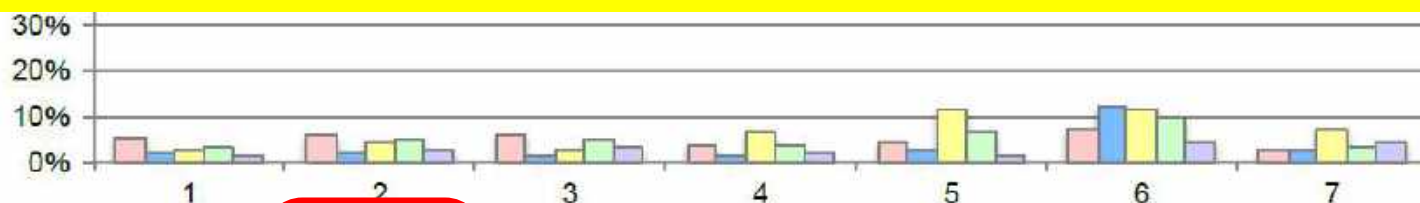
調査概要	3
1. 回答施設の概要	4
2. 医薬品安全性情報の入手伝達について	22
3. RMP(医薬品リスク管理計画)・審査報告書について	46
4. 医薬品採用時に活用する情報について	55
5. 患者向医薬品ガイド・重篤副作用疾患別対応マニュアルについて	79
6. 他施設との連携について	86
7. 医薬品医療機器情報提供ホームページの周知・医薬品副作用被害救済制度について	106
8. 事例1: ヤーズ配合錠	111
9. 事例2: ソブリアードカプセル	150

a 電子カルテ情報等の
開示
 b 処方箋への
印字・記載
 c おくすり手帳への
印字・記載
 d 薬剤適正使用のための
施設間情報連絡書
 e その他

100%
90%

4903施設 × (5.9 + 2.3 + 4.1 + 4.7 + 2.5 = 19.5)% = 956 施設

何らかの形で検査値の情報を提供している(?)

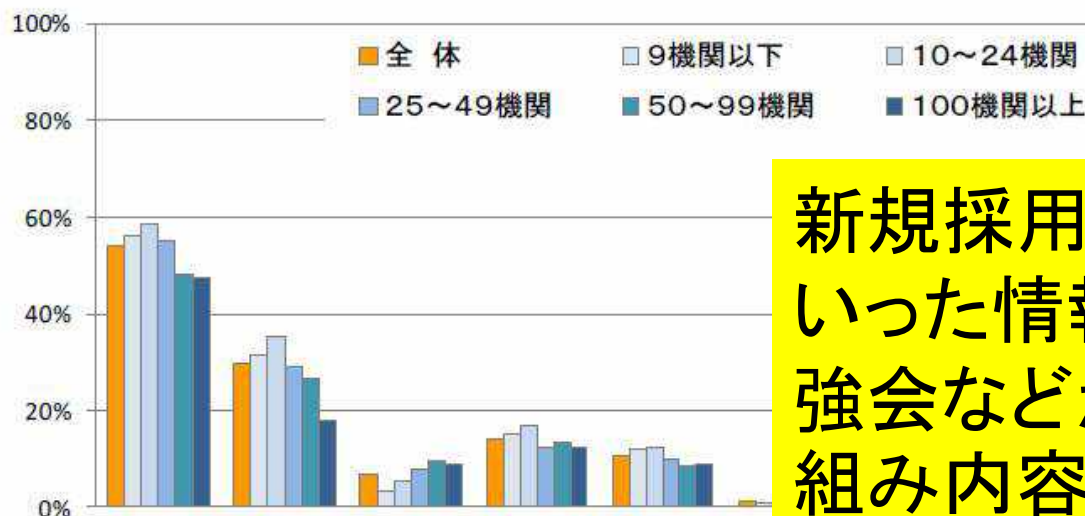


	身長、体重、 体表面積等	臨床検査値等の 検査結果	疾患名等	抗がん剤投与計画 (レジメン)等	服薬指導記録等	その他 （医師のコメント、 留意事項等）等	その他
a 電子カルテ情報等の 開示(n=4903)	5.3	5.9	5.8	4.0	4.2	7.3	2.4
b 処方箋への 印字・記載(n=4903)	2.3	2.3	1.4	1.4	2.5	12.3	2.8
c おくすり手帳への 印字・記載(n=4903)	2.6	4.1	2.8	6.8	11.7	11.5	6.9
d 薬剤適正使用のための 施設間情報連絡書(n=4903)	3.1	4.7	5.0	3.9	6.8	10.0	3.2
e その他(n=4903)	1.6	2.5	3.4	1.9	1.8	4.4	4.4

平成27年度
薬局における医薬品安全性情報の
入手・伝達・活用状況等に関する調査
調査結果報告書

調査の概要	3
回答施設の概要	4
1. 安全性情報の入手	5
2. 施設内での情報伝達	17
3. 他施設との連携	18
4. リスクコミュニケーションツールの活用	22
まとめ	26
総括	31
参考資料1 安全対策における情報媒体、情報媒体による特性の例、リスクコミュニケーションツール	32
参考資料2 全集計結果(薬局)	(別添)

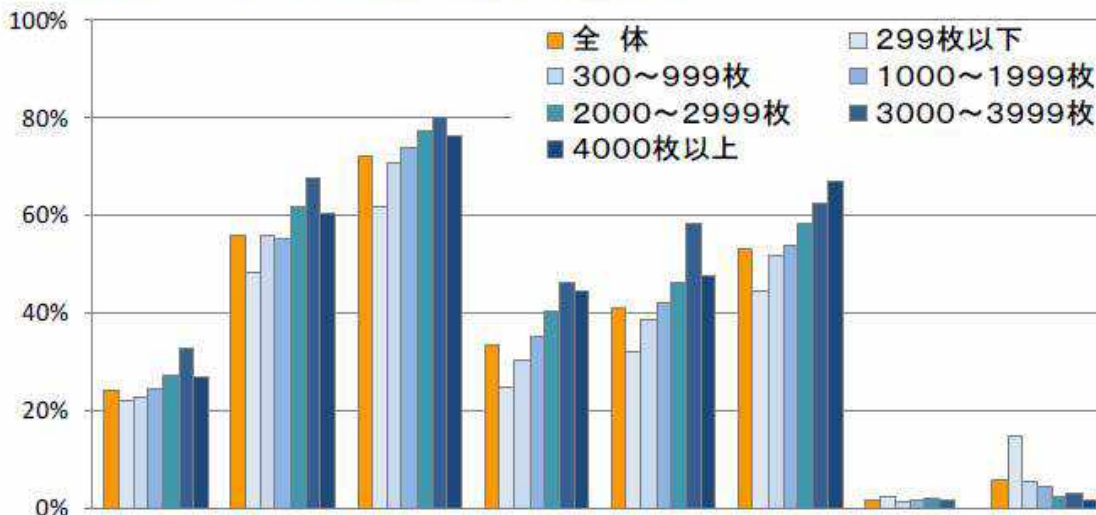
3-1. 薬局での他施設との連携における取り組み 《処方箋応需医療機関数別》



新規採用・採用中止と
いった情報共有や勉
強会などが主な取り
組み内容

	調査数 (件数)	を共有している	採用薬(削除薬)等の情報	近隣の病院・診療所と新規	の勉強会を開催している	で疾患の医療品等について	近隣の病院・診療所と共同	フアレンス等を開催している	サービス等のため力の在宅	近隣の施設等と共同の在宅	有している情報について、情報共	全性の施設等と入った安	近隣の施設等と入った安	て、情報共有している	全性の施設等と入った安	近隣の施設等と入った安	その他	特になし	無回答
全 体	3842	54.1	29.8	6.7	14.3	10.7	1.4	30.3	1.5										
9機関以下	599	56.1	31.4	3.3	15.2	12.0	1.2	28.5	1.7										
10～24機関	1107	58.6	35.2	5.5	17.0	12.4	1.1	27.0	1.4										
25～49機関	997	55.2	29.0	7.9	12.3	10.1	1.5	28.5	1.2										
50～99機関	659	48.3	26.7	9.6	13.4	8.6	2.0	35.8	0.9										
100機関以上	271	47.6	18.1	9.2	12.5	8.9	2.2	38.4	1.5										
無回答	209	45.9	24.9	4.8	12.4	9.1	0.5	34.0	5.3										

3-2. 薬局での処方監査において十分な情報が得られていないと 感じるもの 《処方箋応需枚数別》



	調査数 (件数)	身長、 体重、 体表面積等	臨床検査値等の 検査結果	疾患名等	抗がん剤投与計画 (レ ジメン)等	入院中の薬物療法と副作用 歴	医師の所見、留意事項等	その他	無回答
全体	3842	23.9	55.8	71.8	33.2	40.9	52.8	1.5	5.6
299枚以下	387	21.7	48.1	61.8	24.5	31.8	44.4	2.1	14.5
300～999枚	1385	22.5	55.8	70.7	30.0	38.6	51.5	1.2	5.3
1000～1999枚	1418	24.3	55.1	73.8	35.0	42.2	53.9	1.4	4.2
2000～2999枚	411	27.3	61.8	77.4	40.1	46.2	58.2	1.7	2.2
3000～3999枚	141	32.6	67.4	80.1	46.1	58.2	62.4	1.4	2.8
4000枚以上	63	27.0	60.3	76.2	44.4	47.6	66.7	0.0	1.6
無回答	37	10.8	45.9	43.2	29.7	35.1	29.7	8.1	32.4

疾患名、検査値情報
などが不足している

院外処方箋への 臨床検査値表示について

検査値表示に向けて 千葉市薬剤師会と話し合い

平成26年3月4日(火)20:00～

- 薬局側としても腎機能をはじめとした検査値は調剤を行う上で非常に気になるところ
- 運用開始にあたり薬局薬剤師を対象として説明会、勉強会などを開催して欲しい
- いつから開始できるか？(なるべく早く)
- HbA1cなど効果面の指標もあるとさらに良い

処方箋に印字する検査値の基準-1

固定検査値

(全ての処方箋に共通の検査値を印字)

AST	ALT	ALP	T-BIL	CRE	eGFR	ｼｽﾀｲﾝC	K
CPK	WBC	HGB	PLT	SEG	ST.	TSH	HbA1C

重篤副作用疾患別対応マニュアル (厚労省監修)

- 自覚症状で早期発見できない副作用
- 自覚症状よりも先に臨床検査値が変動する副作用

「早期発見と早期対応のポイント」の項目に記載のある検査値

副作用の重篤化回避

処方箋に印字する検査値の基準-2

医薬品別検査値

- 添付文書の禁忌・警告に具体的に検査項目が記載されている医薬品
- 腎機能調節が必要な医薬品
(添付文書、CKDガイド)

禁忌投与の回避
過量投与の回避

固定検査値(16項目)

★調剤薬局にお持ち下さい★

●検査値情報 (直近100日の最新の値を表示。括弧内の日付は測定日)

eGFR	20.0 (10/17)	WBC	6.1 (10/17)
CRE	2.94 H(10/17)	SEG	54.2 (10/17)
Cys-C	3.54 H(7/22)	ST	1.5 (8/25)
GOT	13 (10/17)	HGB	13.5 (10/17)
GPT	82 H(10/17)	PLT	58 L(10/17)
ALP	255 (10/17)	CPK	*** ()
T-BIL	0.8 (10/17)	TSH	2.572 (8/22)
K	2.4 L(10/17)	HbA1c	5.6 (10/17)

●特に注意が必要な薬剤と検査値情報の組合せ(薬剤名は半角20文字分を印字)

＜アクトネル錠 17.5mg＞	腎機能 [eGFR, CRE, Cys-C]
	CA 8.5 L(10/17)
	ALB 3.5 (10/17)
＜クラシエ小青竜湯エキス細粒＞	K 2.4 L(10/17)
＜ザーコリカプセル 250mg＞	肝機能 [GOT, GPT, ALP, T-BIL]
＜ティーエスワン配合OD錠 T＞	肝機能 [GOT, GPT, ALP, T-BIL]
	骨髄抑制 [WBC, SEG, ST, HGB, PLT]

<< 以下余白 >>

薬剤ごとに表示する検査値

検査値関連の疑義照会状況

調査期間：2014/11～2016/10の2年間

[処方箋総枚数]

1年目 249,852枚

2年目 253,167枚

医師への疑義照会

処方変更の有無

検査値関連の
疑義照会件数
1年目 644 件
2年目 571 件

有り

1年目 349 件

2年目 295 件

有り

1年目 135 件

2年目 143 件

なし

(DI室で判断)

1年目 295 件

2年目 276 件

なし

1年目 214 件

2年目 152 件

- [医師の何らかの指示がある事例あり]
- ・検査していなかったため次回検査する
 - ・次回の検査値を見て中止を判断する
 - ・今晚はskip、後は電話で患者に指示する
 - ・Kを含む果物を適度に食べてほしい

処方変更に至った疑義照会の分類

①内容の分類

内容	1年目(件)	2年目(件)
副作用の未然回避	114	116
副作用の重篤化回避	18	25
薬物治療効果の向上	3	2

②検査項目

検査項目	1年目(件)	2年目(件)
腎機能	111	116
血清カリウム	11	13
肝機能	4	1
好中球数	2	0
白血球数	1	2
ヘモグロビン濃度	1	1
血清ナトリウム	1	1
コリンエステラーゼ	1	0
クレアチンキナーゼ	1	0
グリコヘモグロビン	1	0
PT-INR	1	0
血清カルシウム	0	7
血糖値	0	2

処方変更に至った疑義照会の分類

③ 医薬品別検査値の利用率

表示方式	1年目(件)	2年目(件)
医薬品別検査値	129/135 95.6%	140/143 97.9%

- 医薬品別検査値は利用しやすい表示形式であることが考えられた
- 一方で、医薬品別検査値として表示されない場合の固定検査値の利用率を高める検討も必要と考えられた

処方変更に至った疑義照会の分類

④ 医薬品別検査値の表示理由

表示理由	1年目(件)	2年目(件)
腎機能に応じた投与量調節	92	99
禁忌	36	41
警告	1	0

処方変更となった事例

	医薬品名	検査値	内容
禁忌	エプレレノン	K	K値5.6のため、セララ100mgから25mgへ減量。
	セレコキシブ	腎機能	Ccr30未満であり、中止となった。
腎機能	レボフロキサシン	腎機能	2日目以降半量に減量。
	アロプリノール	腎機能	3錠から2錠/dayへ減量。
肝機能	フェブキソスタット	肝機能	中等度肝機能低下群のCmax及びAUC _{0, 24h} はそれぞれ53及び55%上昇する。本患者のASTはgrade3、その他の肝機能はgrade1の肝機能障害。医師に確認し、尿酸値も基準値内であることから、フェブリクは中止することとなった。
副作用発見	ポリコナゾール	肝機能	ブイフェンド開始後ALP上昇しており、本日採血していないため医師に確認したところ、外来に戻って採血を実施することとなった。 その後、300mg/dayから200mg/dayへ減量することとなった。

他の医療機関・薬局との情報共有による連携

患者の同意のもとで、電子カルテ情報の共有や処方箋・おくすり手帳への記載により、処方箋を応需する薬局に検査値・疾患名等の情報を提供する。

自施設で入手した安全性情報や、院内での対策方針等について、医師会・薬剤師会・病院薬剤師会等を通じ、地域の医療機関・薬局に情報を共有する。

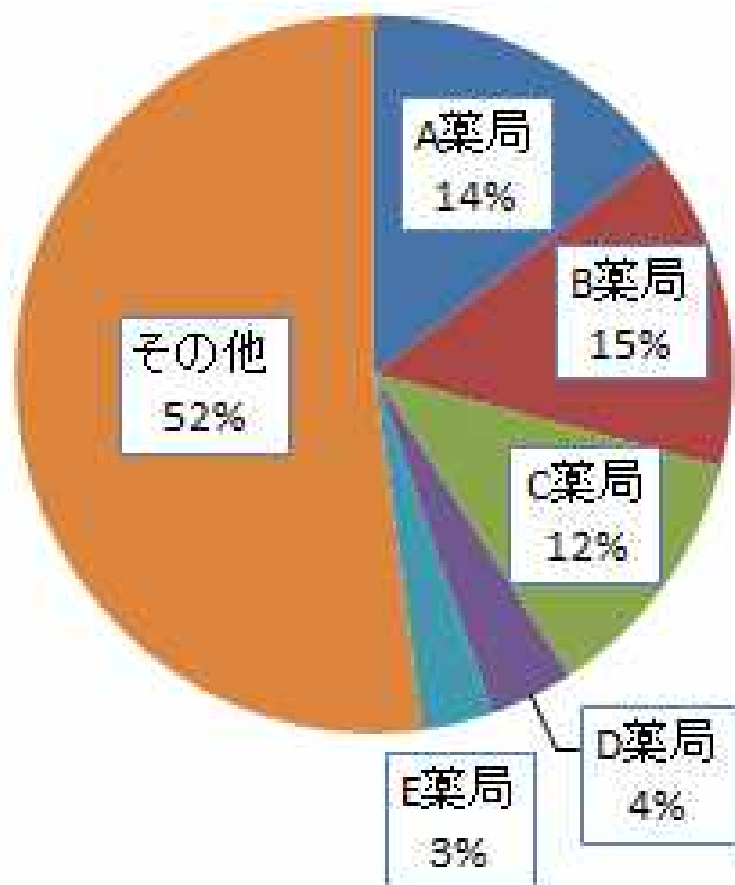
薬局薬剤師が安全性情報を有効に活用するために、患者の検査値や疾患名を薬局で把握することが望まれ、そうした取組みが全国的に広がりつつあります。
安全性情報を地域の医療機関・薬局と共有することで、
地域としての安全対策の向上に貢献できます。

課題



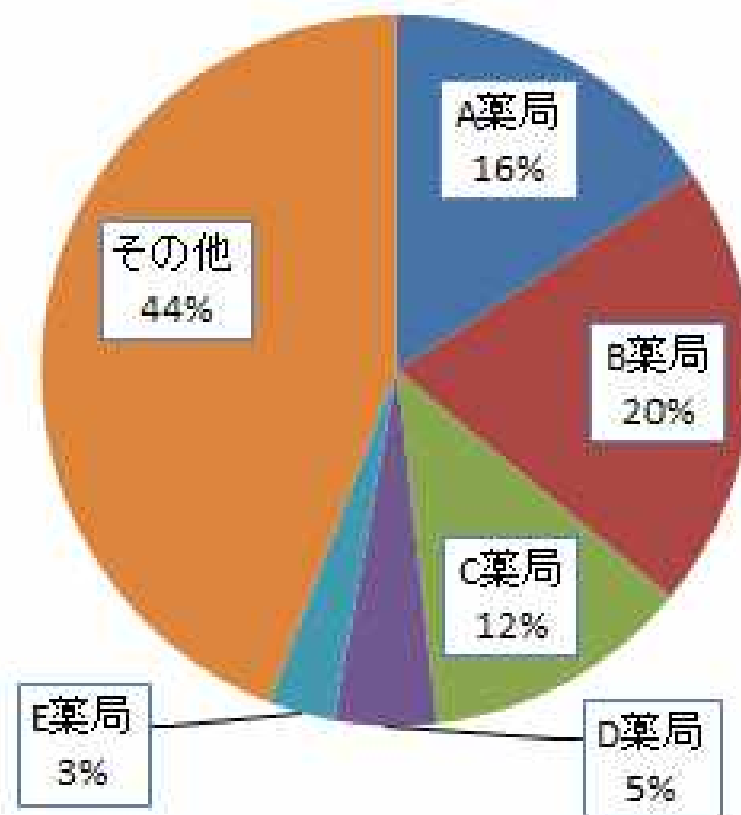
薬局ごとの処方箋応需率と疑義照会率との比較

処方箋応需率



調査期間: 5日間 (2014.10.28～11.4)

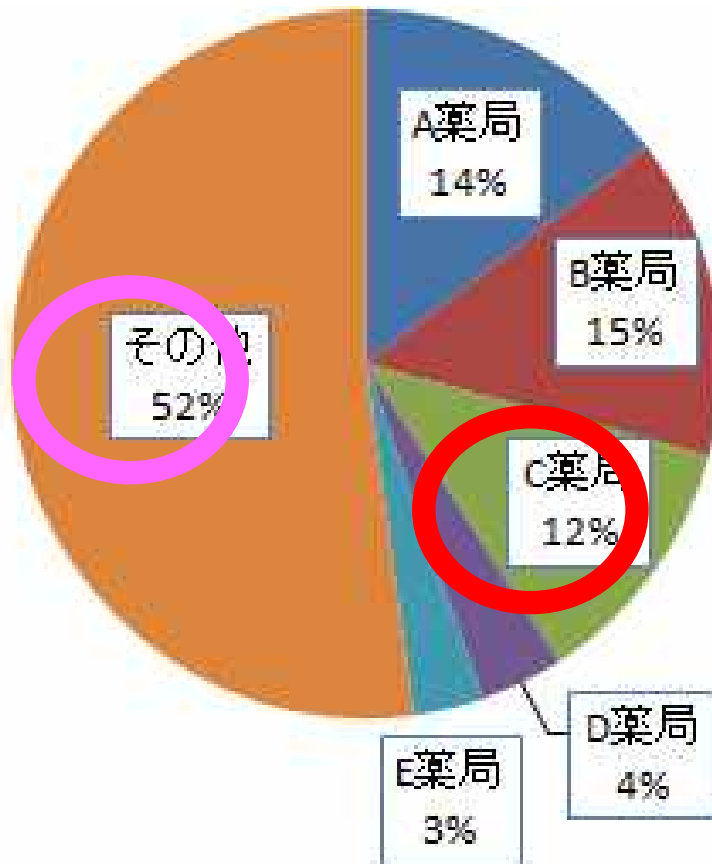
疑義照会率 (検査値以外)



調査期間: 6ヶ月間 (2014.10.28～2015.4.15)

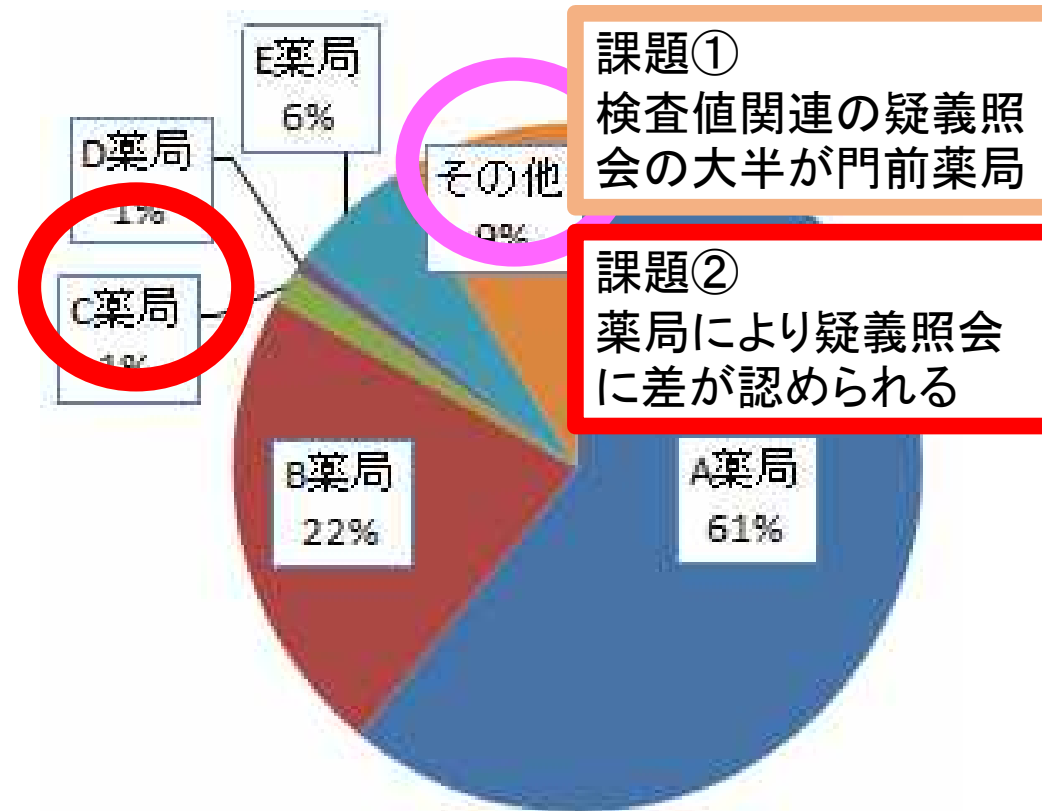
課題

処方箋応需率



調査期間:5日間(2014.10.28~11.4)

疑義照会率(検査値**関連**)

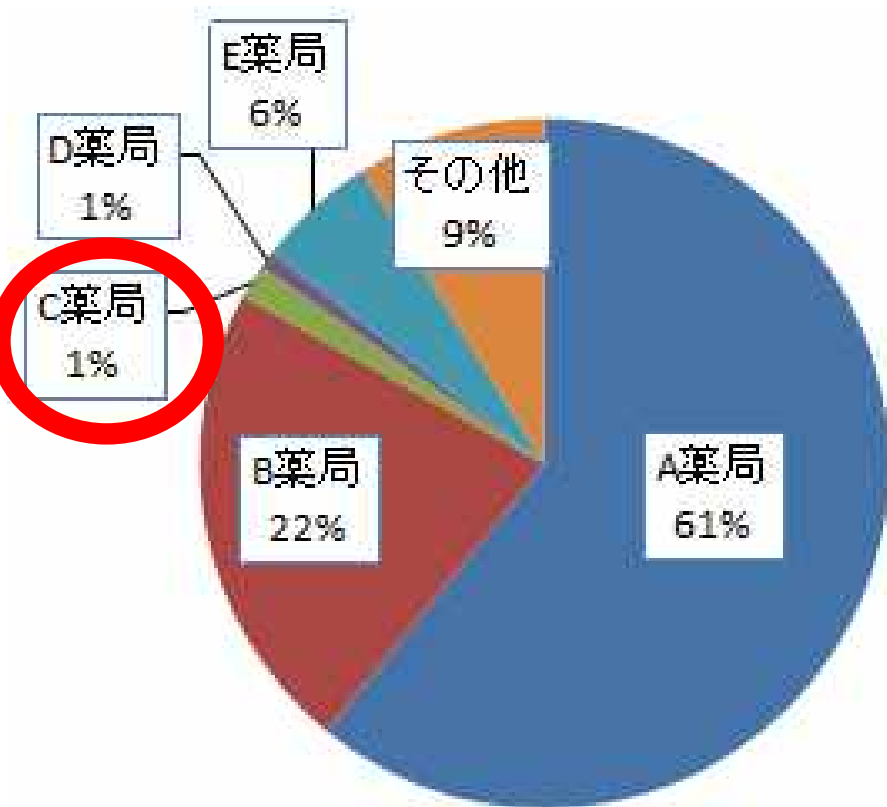


調査期間:6ヶ月間(2014.10.28~2015.4.15)

検査値関連の疑義照会率の推移（1年目）

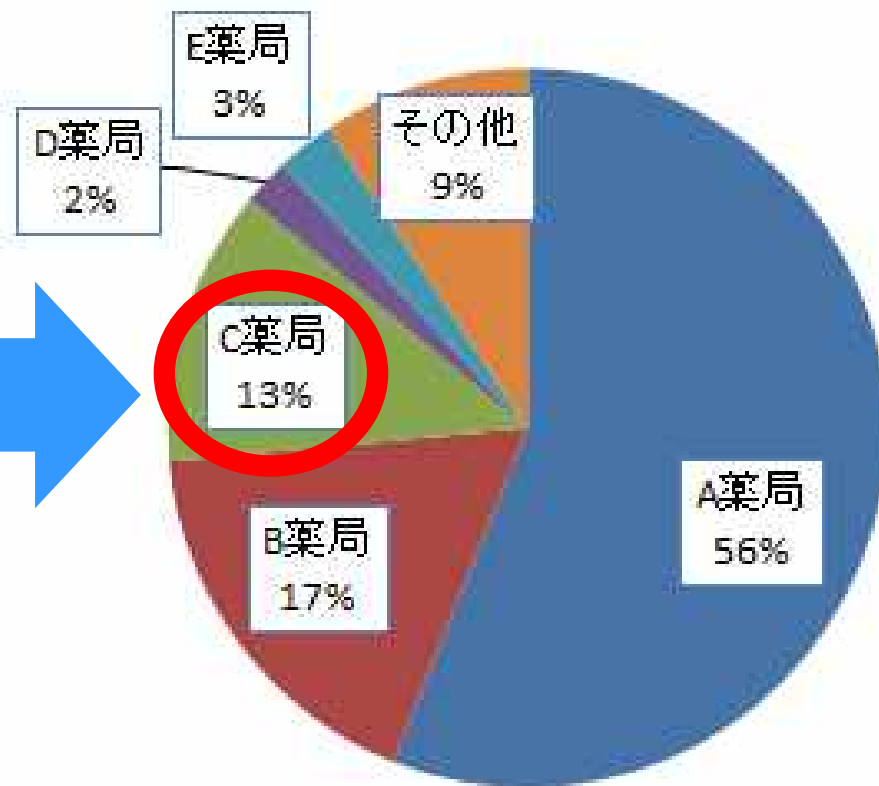
前半の半年間

(2014.10.28-2015.4.15)



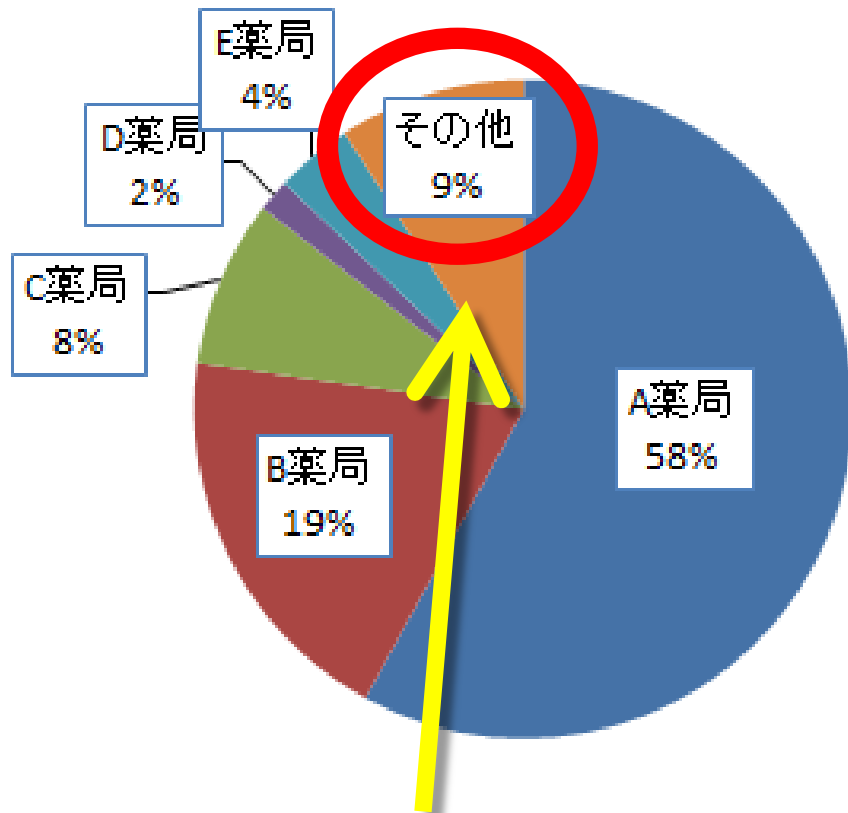
後半の半年間

(2015.4.16-2015.10.30)



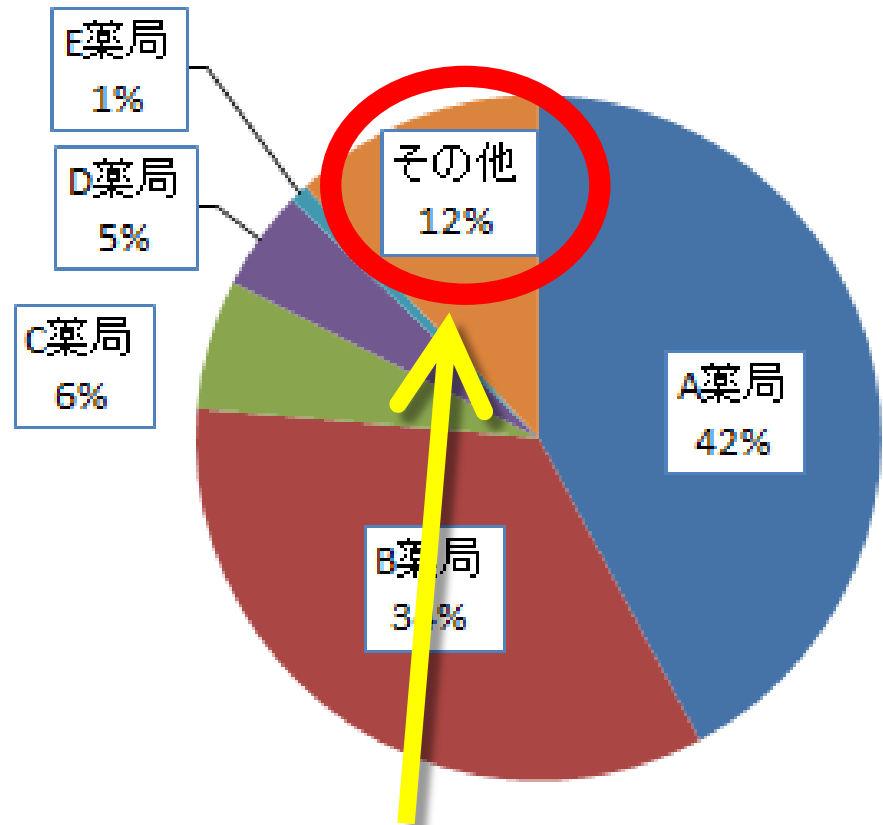
検査値関連の疑義照会率の推移（2年間）

1年目



45薬局(58件)

2年目



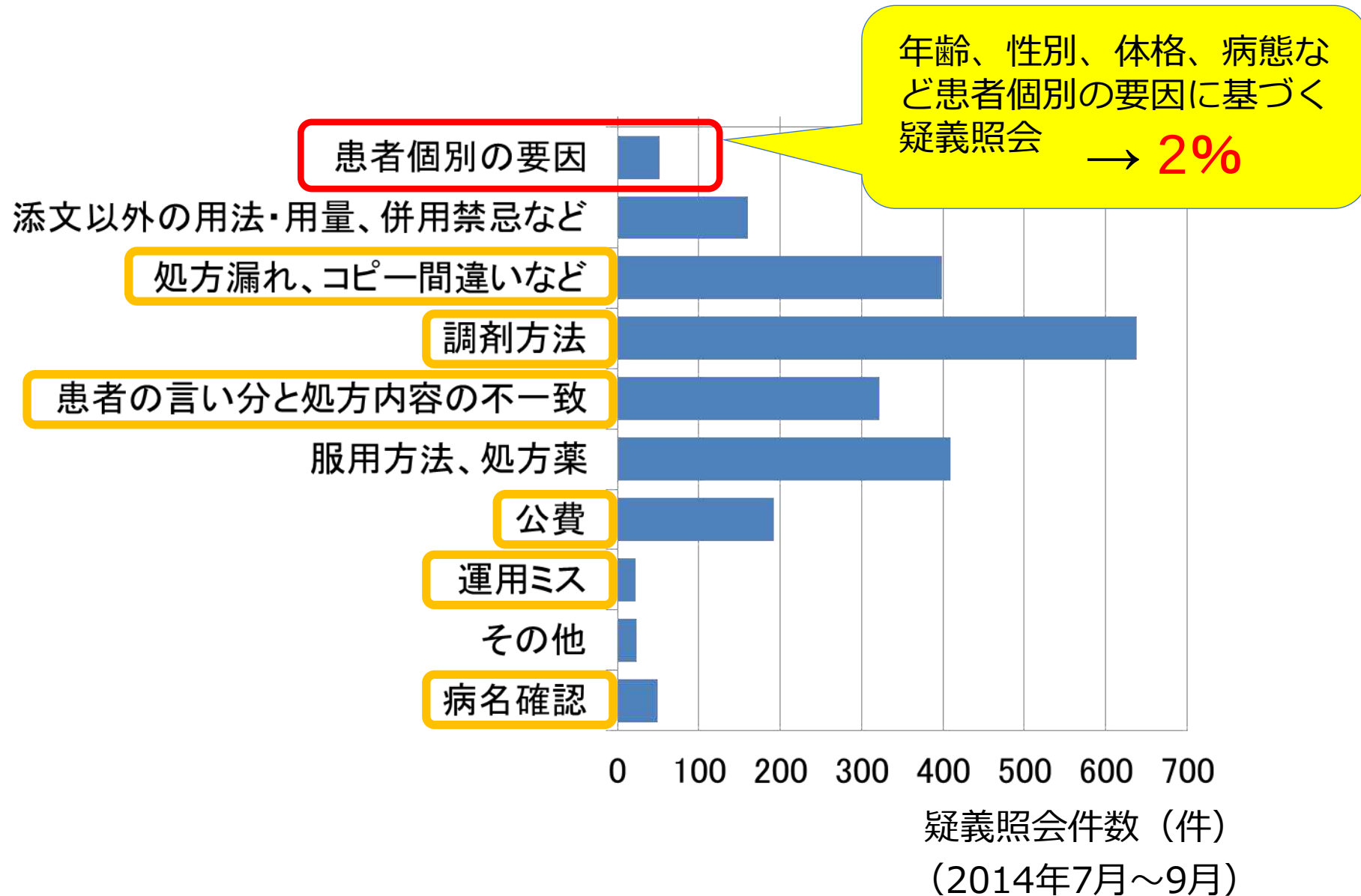
47薬局(68件)

(その他)2年間で述べ78薬局まで増加した

まだ
「見つかる幸運」という段階。
見つけられるものは常にモニタリングし
て見つける、というのをベースに。

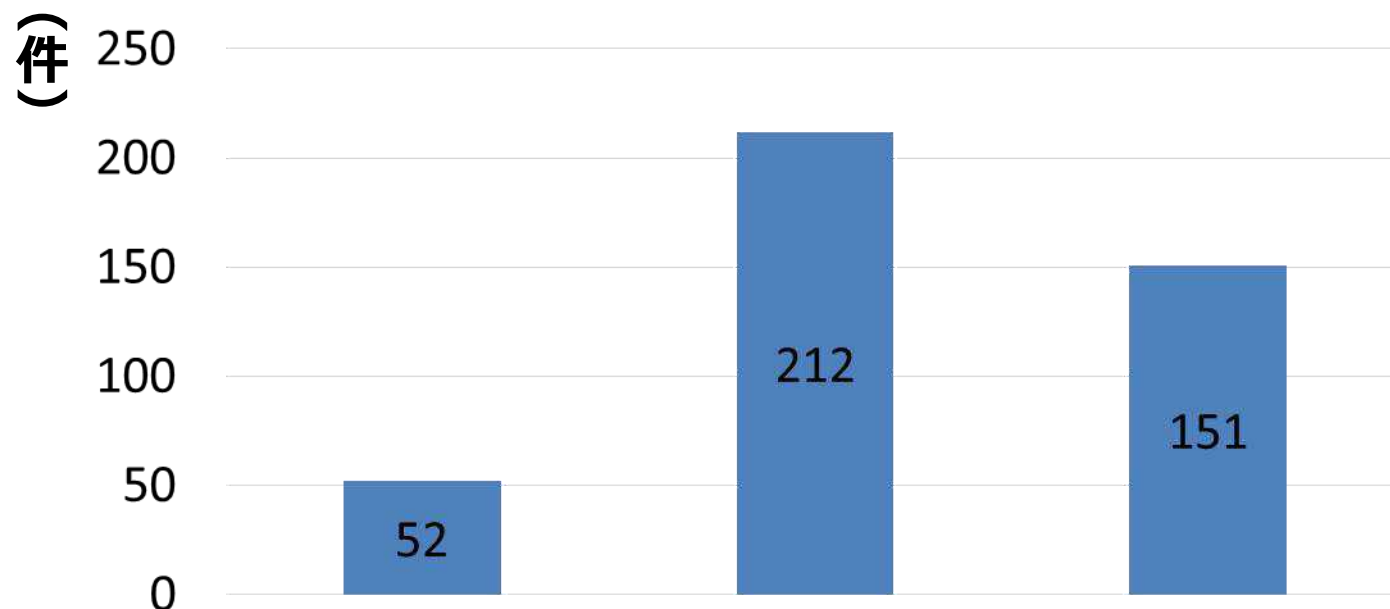
（もともとは見つからない不運が常とい
う恐ろしい状況）

保険薬局からの疑義照会内容（検査値表示開始前）



疑義照会内容の変化

患者個別の要因に基づく疑義照会件数



	表示開始前 3か月間 (2014.7-9)	表示開始後 1-3 か月間 (2014.11-2015.1)	表示開始後 4-6 か月間 (2015.2-4)
疑義照会総件数	2267	2194	2226
割合	2.3%	9.7%	6.8%

疑義照会事例



症例①

70代 女性 内科 2016/10/6

RP1.

リピディル錠80mg 2錠
分1 朝(食後30分) 63日分

●検査値情報（直近100日の最新の値を表示。括弧内の日付は測定日）

eGFR	79.5	(10/06)	WBC	7.7	(10/06)
CRE	0.65	(10/06)	SEG	56.3	(10/06)
Cys-C	***	()	ST.	***	()
AST	21	(10/06)	HGB	11.9 L	(10/06)
ALT	16	(10/06)	PLT	240	(10/06)
ALP	129	(10/06)	CPK	62	(10/06)
T-BIL	***	()	TSH	***	()
K	4.2	(10/06)	HbA1c	6.5	(10/06)

●特に注意が必要な薬剤と検査値情報の組合せ（薬剤名は半角20文字分を印字）

<リピディル錠80mg> 腎機能(eGFR,CRE,Cys-C)

ベザトールで皮疹が発現したため、次の選択肢として
リピディルが初めて処方された

●検査値情報（直近100日の最新の値を表示。括弧内の日付は測定日）

eGFR	79.5	(10/06)	WBC	7.7	(10/06)
CRE	0.65	(10/06)	SEG	56.3	(10/06)
Cys-C	***	()	ST.	***	()
AST	21	(10/06)	HGB	11.9 L	(10/06)
ALT	16	(10/06)	PLT	240	(10/06)
ALP	129	(10/06)	CPK	62	(10/06)
T-BIL	***	()	TSH	***	()
K	4.2	(10/06)	HbA1c	6.5	(10/06)

●特に注意が必要な薬剤と検査値情報の組合せ（薬剤名は半角20文字分を印字）

<リピディル錠80mg> 腎機能(eGFR,CRE,Cys-C)

リピディル錠の添付文書

「**禁忌**」

中等度以上の腎機能障害のある患者
（目安として血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上）

●検査値情報（直近100日の最新の値を表示。括弧内の日付は測定日）

eGFR	79.5	(10/06)	WBC	7.7	(10/06)
CRE	0.65	(10/06)	SEG	56.3	(10/06)
Cys-C	***	()	ST.	***	()
AST	21	(10/06)	HGB	11.9 L	(10/06)
ALT	16	(10/06)	PLT	240	(10/06)
ALP	129	(10/06)	CPK	62	(10/06)
T-BIL	***	()	TSH	***	()
K	4.2	(10/06)	HbA1c	6.5	(10/06)

●特に注意が必要な薬剤と検査値情報の組合せ（薬剤名は半角20文字分を印字）

<リピディル錠80mg> 腎機能(eGFR,CRE,Cys-C)

リピディル錠の添付文書

「**重要な基本的注意**」

AST,ALT,γ-GTP,LDH,ALPの上昇,黄疸,並びに肝炎
があらわれることがあるので、**肝機能検査は投与開始
3ヵ月後までは毎月、その後は3ヵ月ごとに行うこと。**

70代 女性 内科 2016/10/6

RP1.

リピディル錠80mg 2錠
分1 朝(食後30分) 63日分

リピディル錠の添付文書

「**重要な基本的注意**」

3) AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP, LDH, ALPの上昇, 黄疸, 並びに肝炎があらわれることがあるので, 肝機能検査は投与開始3カ月後までは毎月, その後は3カ月ごとに行うこと.

異常が認められた場合には, 減量又は中止等の適切な処置を講ずるとともに, 少なくとも1カ月以内に肝機能検査を実施すること.

なお, AST(GOT)又はALT(GPT)が継続して正常上限の2.5倍あるいは100単位を超えた場合には投与を中止すること.

Ligands: standard fibrates

Ligands: thiazolidinediones (glitazones)

PPAR α : liver, muscle, vessel wall

Lipid metabolism:

- increases HDL cholesterol
- stimulates "reverse" cholesterol transport
- reduces triglycerides
- increases fatty acid oxidation

Therapeutic area: dyslipidemia

PPAR γ : fat, muscle, vessel wall

Glucose metabolism:

- Improves insulin sensitivity
- Increases glucose uptake
- Regulates adipogenesis
- Reduces inflammation

Therapeutic area: T2DM

Bezafibrate:
Pan-PPAR $\alpha, \gamma, \beta/\delta$
balanced ligand

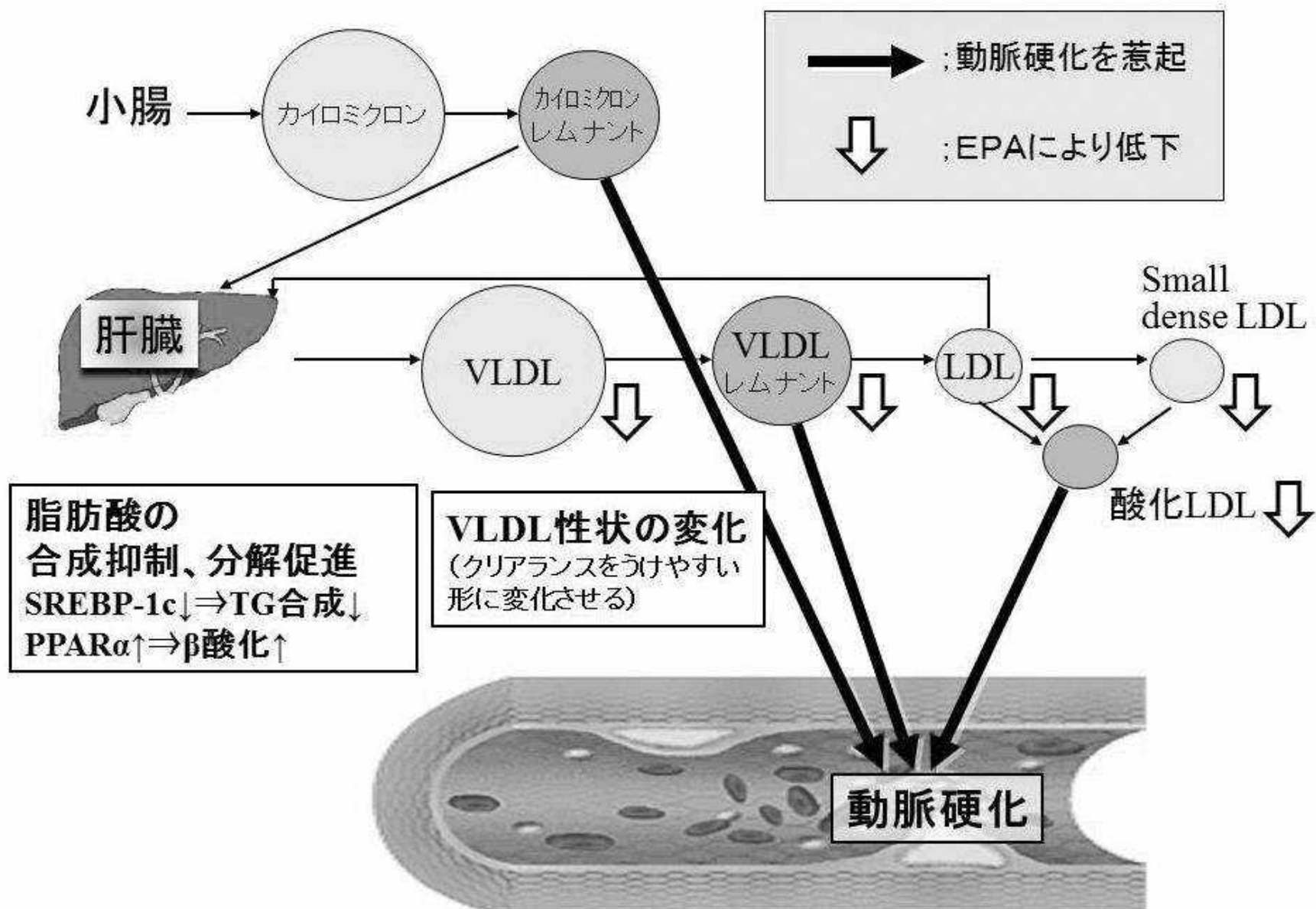
PPAR β/δ : ubiquitous

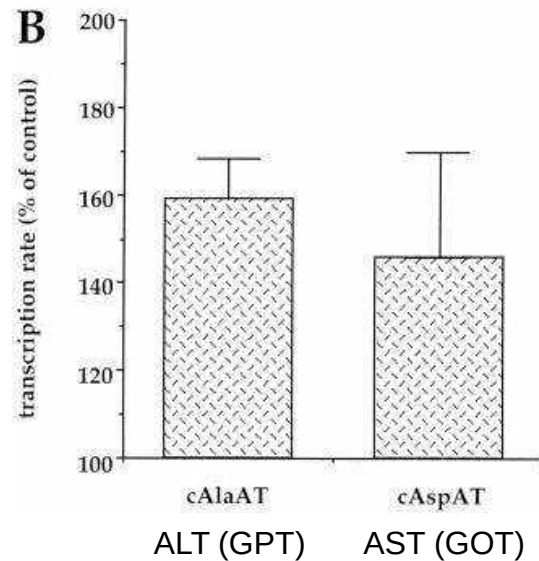
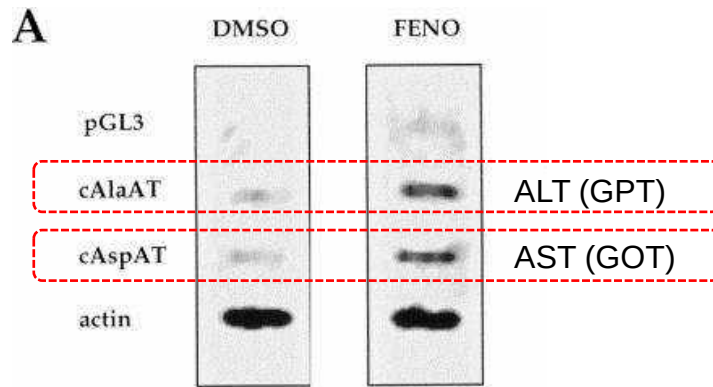
Lipid and glucose metabolism?

- metabolic adaptation?
- reduction of adiposity?
- fatty acid burning?
- energy uncoupling?
- obesity prevention?

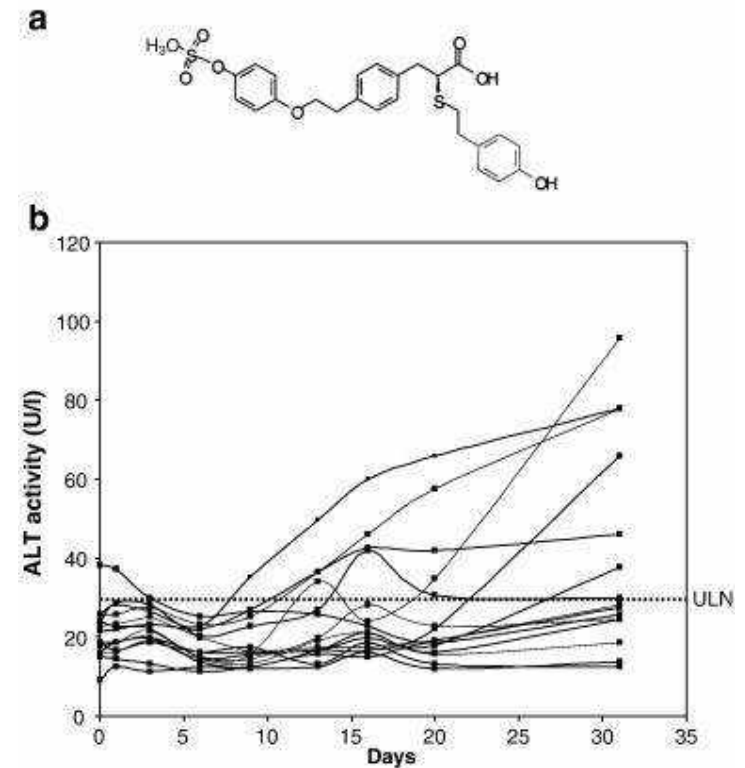
Therapeutic area: unknown

**Ligands: no clinically
approved agents currently**





Toxicol Lett. 1998; 98(1-2):13-23.



Serum ALT and AST activities in healthy volunteers treated with AZD4619. a) Chemical structure of the PPAR α agonist AZD4619. b) 15 human subjects were treated daily with 5 mg AZD4619 for 21 days. Serum ALT activities (U/l) increased after treatment with...

Toxicology and Applied Pharmacology, Volume 231, Issue 1, 2008, 1–9

疑義照会



リピディル開始になったが2ヶ月分処方されている。添付文書では投与開始3ヶ月迄は肝機能検査の実施が毎月求められている。
1ヶ月分に変更した方が良いのか確認したいです。



今回は中止。
次回2ヶ月後の受診の際に再度説明し、検査実施しながら再度開始します。

本症例のポイント

1. 固定検査値の活用
2. 定期的に検査の実施が必要な医薬品

定期的に検査の実施が必要な医薬品は、
添付文書の「**警告**」「**用法・用量の使用上の注意**」
「**重要な基本的注意**」に記載されています。

定期的に検査の実施が必要な医薬品の一例

メルカゾール錠

「少なくとも投与開始後 2 ヶ月間は、原則として **2 週に 1 回**，それ以降も定期的に白血球分画を含めた血液検査を実施すること」

ユリノーム錠

「投与開始後少なくとも 6 ヶ月間は必ず、**定期的に**肝機能検査を行うこと」

症例②

60代 男性 内科 2017/3/24

RP1.

ウラリットーU配合散 1g
分1 夕(食後30分) 90日分

●検査値情報（直近100日の最新の値を表示。括弧内の日付は測定日）

eGFR	69.5	(3/24)	WBC	8.7	(3/24)
CRE	0.81	(3/24)	SEG	***	()
Cys-C	***	()	ST.	***	()
AST	36 H	(3/24)	HGB	14.8	(3/24)
ALT	29	(3/24)	PLT	217	(3/24)
ALP	248	(3/24)	CPK	***	()
T-BIL	0.5	(3/24)	TSH	***	()
K	6.2 H	(3/24)	HbA1c	***	()

- ・ 2000年から17年間服用している
- ・ 医薬品別検査値は無し

血清カリウム値の推移-1

(日付)	(mEq/L)
6/25	5.1
12/17	5.5
3/24	6.2

ウラリットUの添付文書

「**重要な基本的注意**」

長期間投与する場合には、血中のカリウム値、腎機能等を定期的に検査すること。また、高カリウム血症があらわれた場合には、投与を中止すること

「**副作用**」

高カリウム血症 (0.21%)

疑義照会



ウラリットUは長期投与時においても高カリウム血症が発現したら投与の中止が添付文書の重要な基本的注意に記載されています。



医師

かなり長期に内服しているので原因としては低いかもしれませんが、念のため中止とします。
果物の過剰摂取を控えるようにも伝えてください。

血清カリウム値の推移-2

(日付)	(mEq/L)	
6/25	5.1	
12/17	5.5	
3/24	6.2	← 疑義照会
6/23	5.4	
9/29	5.0	
1/5	4.4	

本症例のポイント

1. 固定検査値の活用
2. 異常値が副作用に伴うものか確認する
3. カリウム値を上昇させる医薬品

カリウム値を上昇させる主な医薬品

- 利尿薬（抗アルドステロン作用）： 遠位尿細管のアルドステロン依存性Na-K交換部位にはたらき、アルドステロン拮抗作用により、Kの排泄を抑制
- ARB、ACEI： アルドステロン分泌低下による
- βブロッカー： レニン分泌低下、β2受容体を介した細胞内へのK取込抑制
- NSAIDs： レニン分泌抑制
- タクロリムス

カリウム値が上昇したら必ず食品摂取を確認！

- カリウムは食品にも含まれており、過剰摂取は危険である。
- バナナ1本にはおよそ10mEq程度のカリウムが含まれている。
(スローケー錠 1錠 = 8mEq)

症例③

80代 女性 内科 2016/12/14

RP1.

アーガメイト20%ゼリー25g 2個
分2 朝・夕(食後30分) 1日分

●検査値情報（直近100日の最新の値を表示。括弧内の日付は測定日）

eGFR	10.8	(12/14)	WBC	5.2	(12/14)
CRE	2.57 H	(12/14)	SEG	***	()
Cys-C	***	()	ST.	***	()
AST	36 H	(12/14)	HGB	10.6 L	(12/14)
ALT	24	(12/14)	PLT	133 L	(12/14)
ALP	936 H	(12/14)	CPK	***	()
T-BIL	***	()	TSH	***	()
K	6.0 H	(12/14)	HbA1c	***	()

- ・ 医薬品別検査値は無し
- ・ アーガメイトは残薬多いため1日分処方

血清カリウム値の推移-1

(日付)	(mEq/L)
6/21	4.8
10/26	5.1
12/14	6.0

疑義照会



前回、あまりがあるということで日数を1日分にしてもらったが、今回もあまりがあると。ご家族に伺ったところ、アーガメイトゼリーはおいしくないため服用していないということ。
ケイキサレートに変更してはどうでしょうか？



ケイキサレートDS 12包分3に変更してみます。

本症例のポイント

1. 固定検査値の活用
2. 残薬確認からノン・アドヒアランスは確認できる
3. 処方薬の見直しにつながった
(患者に適した薬剤の選択)

緊急入院となった症例



症例④

30代 女性 内科 2016/9/17

RP1.

メルカゾール錠5mg
分2 朝・夕(食後30分)

5錠 (3-2)
35日分

●検査値情報 (直近100日の最新の値を表示。括弧内の日付は測定日)

eGFR	98.8	(9/17)	WBC	3.1 L	(9/17)
CRE	0.48	(9/17)	SEG	31.0 L	(9/17)
Cys-C	***	()	ST.	***	()
AST	14	(9/17)	HGB	11.5 L	(9/17)
ALT	12	(9/17)	PLT	217	(9/17)
ALP	330	(9/17)	CPK	***	()
T-BIL	0.4	(9/17)	TSH	***	()
K	4.1	(9/17)	HbA1c	***	()

●特に注意が必要な薬剤と検査値情報の組合せ (薬剤名は半角20文字分を印字)

<メルカゾール錠5mg> 好中球 [WBC,SEG,ST.]

- ・ メルカゾールは7月から開始 (2ヶ月経過)
- ・ 医薬品別検査値として好中球が表示

●検査値情報（直近100日の最新の値を表示。括弧内の日付は測定日）

eGFR	90.8	(9/17)	WBC	3.1 L	(9/17)
CRE	0.48	(9/17)	SEG	31.0 L	(9/17)
Cys-C	***	()	ST.	***	()
AST	14	(9/17)	HGB	11.5 L	(9/17)
ALT	12	(9/17)	PLT	217	(9/17)
ALP	330	(9/17)	CPK	***	()
T-BIL	0.4	(9/17)	TSH	***	()
K	4.1	(9/17)	HbA1c	***	()

●特に注意が必要な薬剤と検査値情報の組合せ（薬剤名は半角20文字分を印字）

<メルカゾール錠5mg> 好中球 [WBC, SEG, ST.]

$$\begin{aligned}
 \text{好中球数} &= \text{WBC} \times 1000 \times (\text{SEG} + \text{ST.}) / 100 \\
 &= \underline{3.1} \times 1000 \times (\underline{31.0} + \underline{0}) / 100 \\
 &= 961 \text{ (/}\mu\text{L)}
 \end{aligned}$$

CTCAE V4.0より

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球減少 (/μL)	基準範囲下限～ 3,000	2,999～ 2,000	1,999～ 1,000	1,000未満
好中球減少 (/μL)	基準範囲下限～ 1,500	1,499～ 1,000	999～ 500	500未満

メルカゾールの薬歴

【警告】

1. 重篤な無顆粒球症が主に投与開始後2ヶ月以内に発現し、死亡に至った症例も報告されている。少なくとも投与開始後2ヶ月間は、原則として2週に1回、それ以降も定期的に白血球分画を含めた血液検査を実施し、顆粒球の減少傾向等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、一度投与を中止して投与を再開する場合にも同様に注意すること（「重大な副作用」の項参照）。
2. 本剤投与に先立ち、無顆粒球症等の副作用が発現する場合があること及びこの検査が必要であることを患者に説明するとともに、下記について患者を指導すること。
 - (1) 無顆粒球症の症状（咽頭痛、発熱等）があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡すること。
 - (2) 少なくとも投与開始後2ヶ月間は原則として2週に1回、定期的な血液検査を行う必要があるので、通院すること。

メルカゾールの検査値推移-1

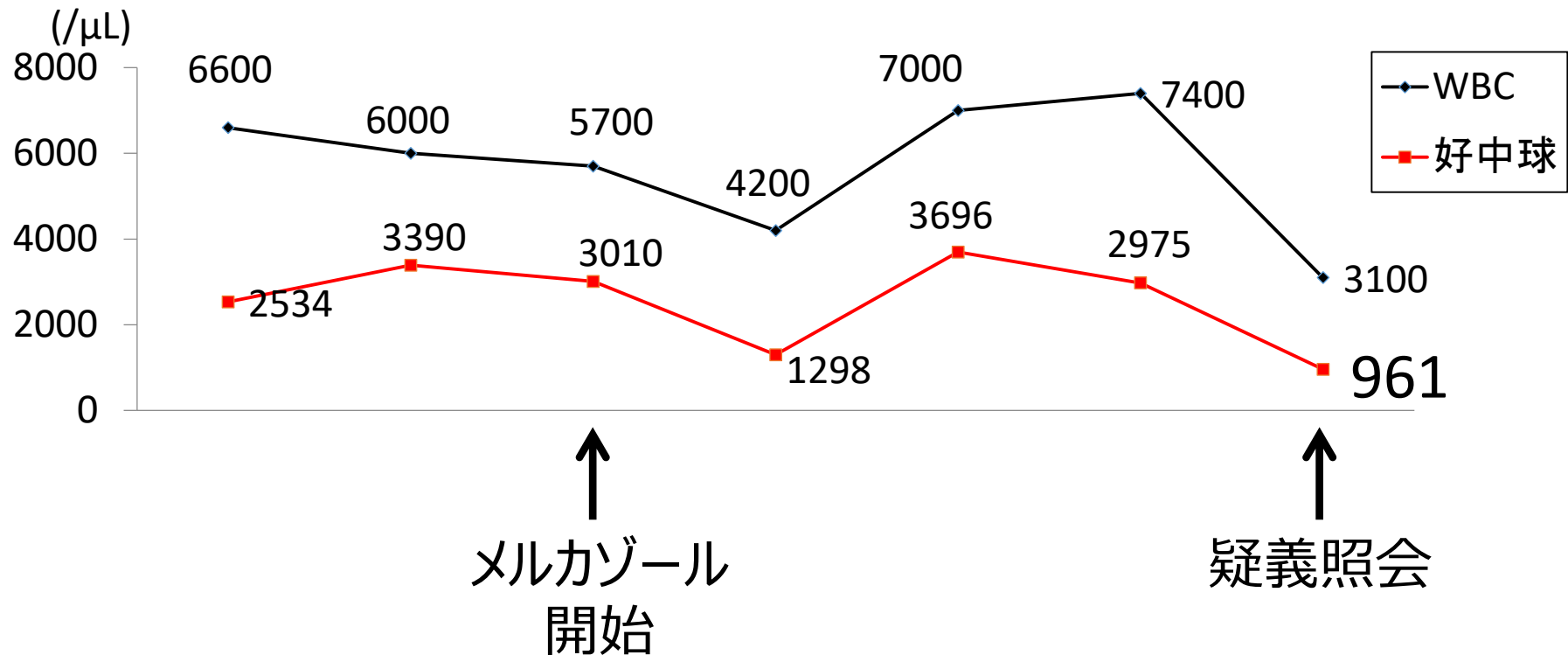
			白血球数(/ μ L)	好中球数(/ μ L)
7/15	14日分	3T	5,700	3,010
7/28	14日分	3T	4,200	1,298
8/13	14日分	3T	7,000	3,696
8/27	21日分	4T	7,400	2,975
9/17	35日分	5T	3,100	961

メルカゾール錠の添付文書

「警告」

少なくとも投与開始後2ヶ月間は、原則として2週に1回、それ以降も定期的に白血球分画を含めた血液検査を実施し、顆粒球の減少傾向等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

メルカゾールの検査値推移-2



好中球減少Grade3
発熱等の症状なし

疑義照会



好中球がGrade3まで低下しています。発熱等の症状はありません。急激に低下しているため、近々にGrade4まで低下する可能性があります。継続で大丈夫でしょうか？



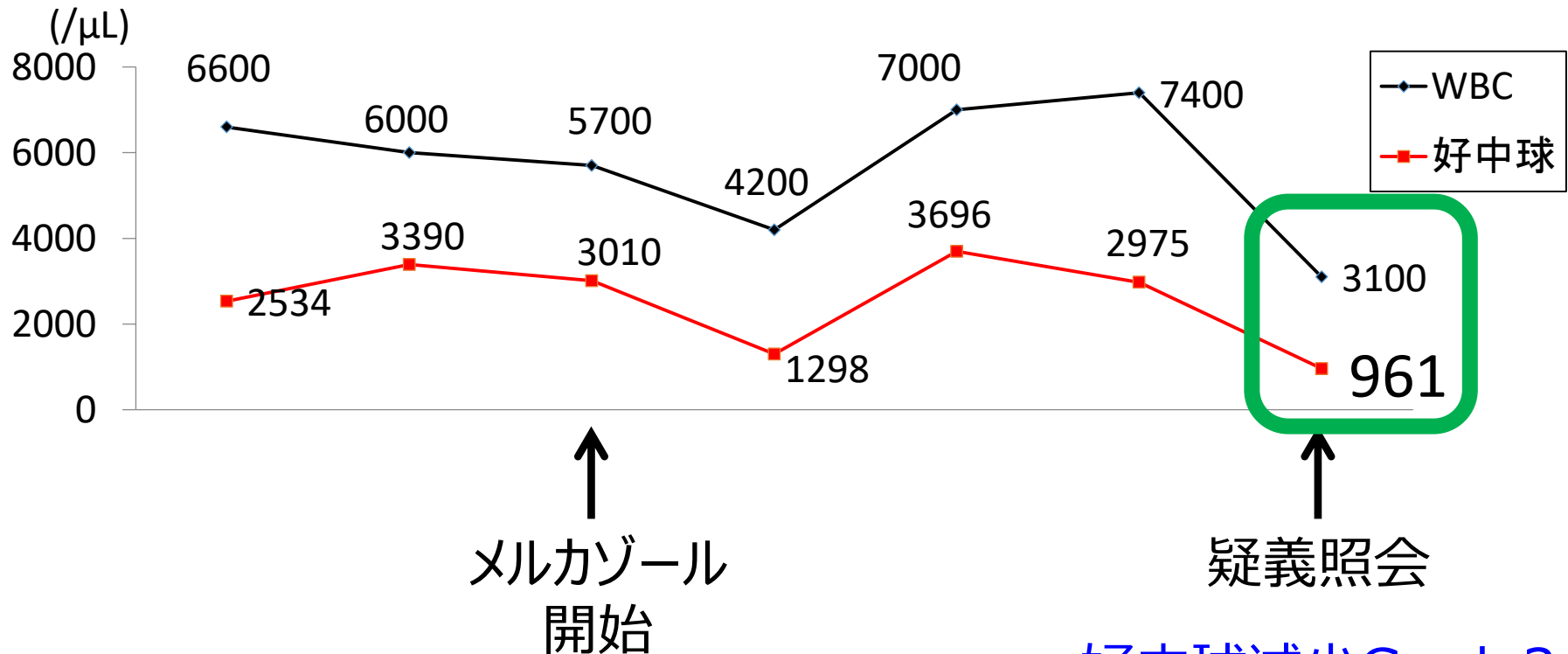
Grade3まで低下していましたか。白血球減少はGrade1でしたので好中球は見落としていました。メルカゾールは中止としてください。患者さんに発熱時は連絡するように伝えてください。

メルカゾールは中止となった。
その後、好中球は回復した。

しかし、実際は・・・

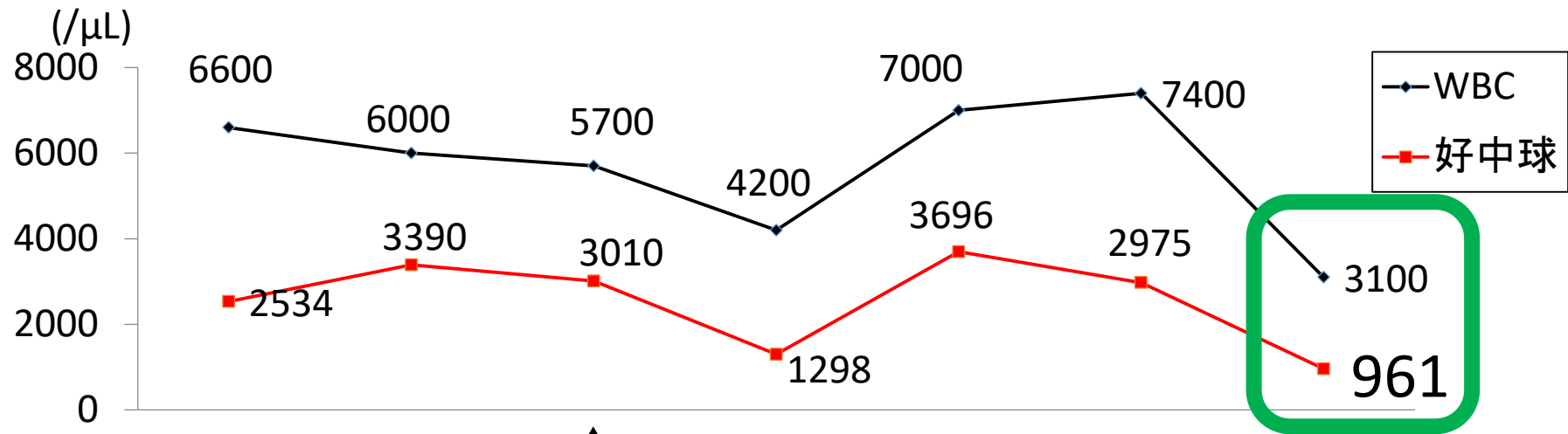
少し巻き戻します

実際のメルカゾールの検査値推移-1

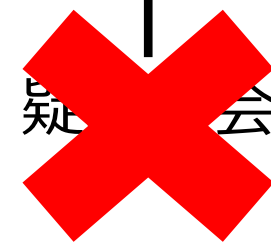


好中球減少Grade3
発熱等の症状なし

実際のメルカゾールの検査値推移-2

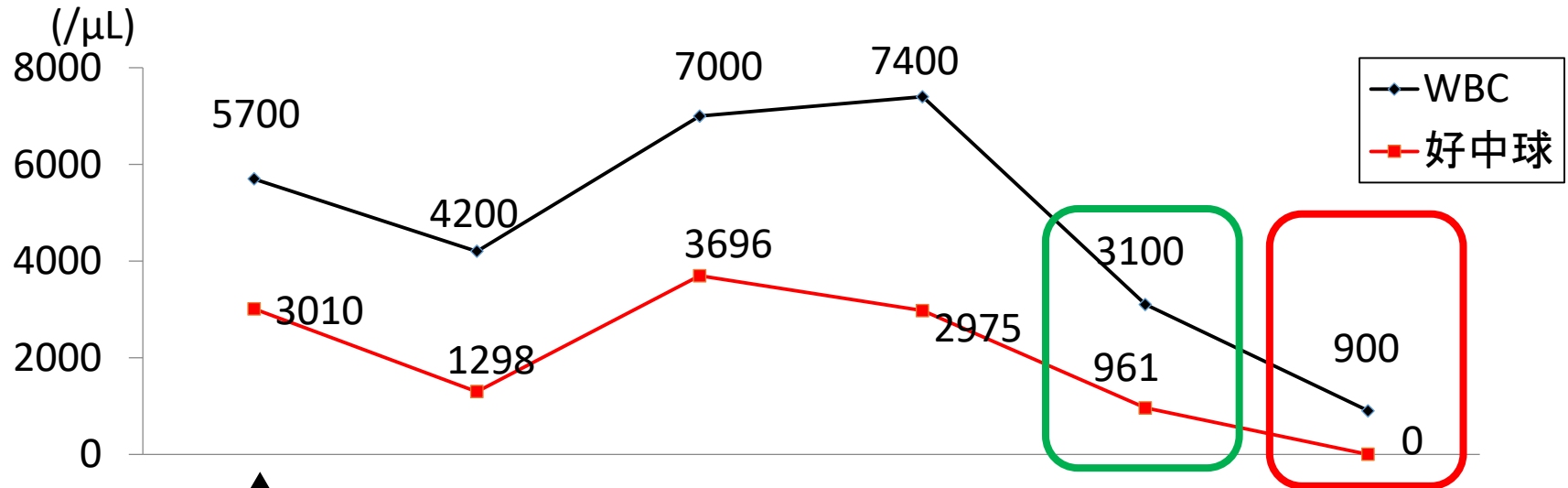


↑
メルカゾール
開始



疑義照会は
来ていませんでした

メルカゾールの検査値推移-2

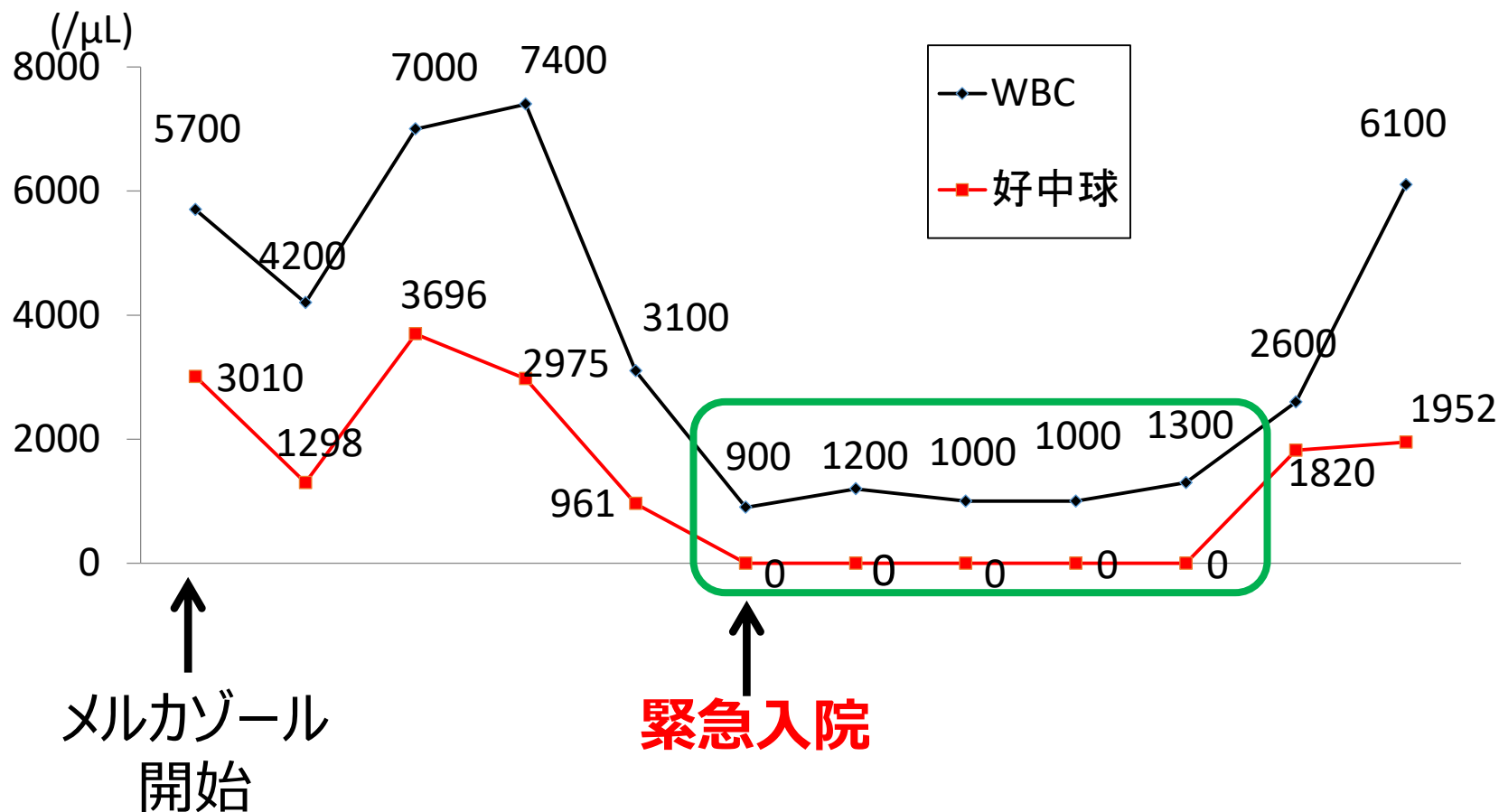


↑
メルカゾール
開始

↑
**1週間後、
緊急入院**

39℃の熱発が
続いたため、
予約外受診した

メルカゾールの検査値推移-3

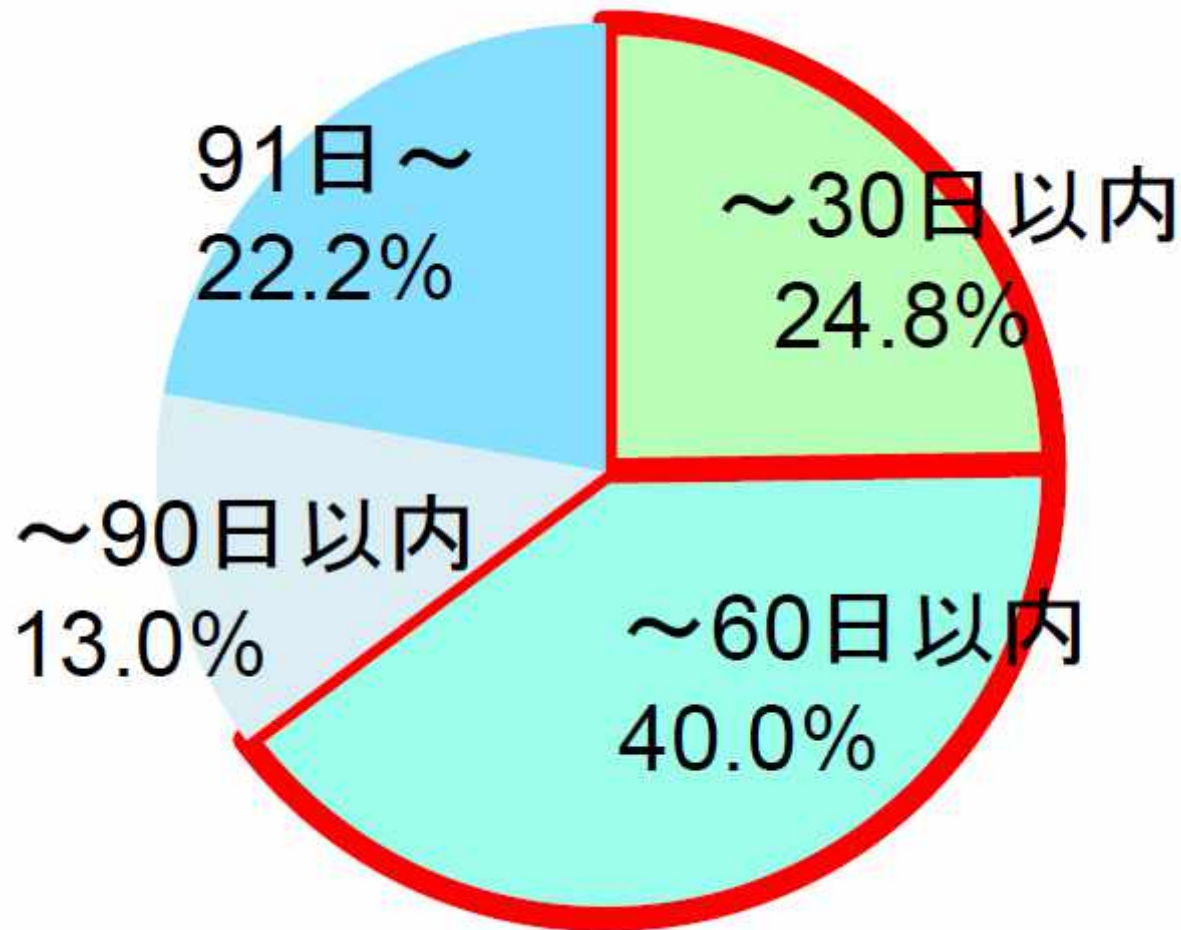


好中球数が $500/\mu\text{L}$ 未満の期間が10日間継続した。非常に危険な状態であった。
低下傾向を確認した時点で中止等の対応が必要。

本症例のポイント

1. 医薬品別検査値は、禁忌、警告について表示しており、見逃すことで致命的な経過を辿る可能性がある。
2. メルカゾール錠による好中球減少の発現時期を把握し、検査間隔を確認する。
3. 早期発見が肝要であるため、服薬指導が重要となる。

チアマゾールの無顆粒球症発現時期



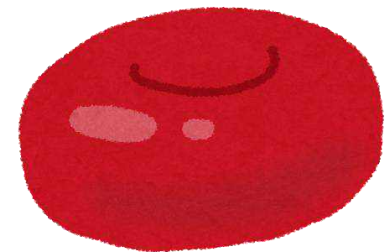
約65%が
2か月以内に
発現している

「医薬品医療機器総合機構 PMDAからの医薬品適正使用のお願い チアマゾールによる無顆粒球症の防止・早期発見について」より引用

検査値の推移を知る (入院の症例より)



消化管出血時の ヘモグロビン(HGB)の推移



症例⑤

60代 男性

- 腰部脊柱管狭窄症 **術後**

- 既往歴 糖尿病 高血圧 狭心症（7ヶ月前にDES留置）

慢性腎不全（透析導入中） 難聴

- 内服薬

テネリア20mg 1T1X

オルメテック20mg 2T2X

ニフェジピンCR20mg 4T2X

メインテート2.5mg 2T1X

シグマート5mg 3T3X

ミルステープ5mg 1枚1X

バイアスピリン100mg 1T1X

プラビックス75mg 1T1X

キックリン250mg 6Cap3X

アルファロール0.25μg 1Cap1X

アデホス100mg 3T3X

プロレナール5μg 3T3X

エピナスチン20mg 1T必要時

術後より

ロキソニン60mg 3T3X

ムコスタ60mg 3T3X

現病歴

術後より**ロキソプロフェン**を1日3回使いはじめた

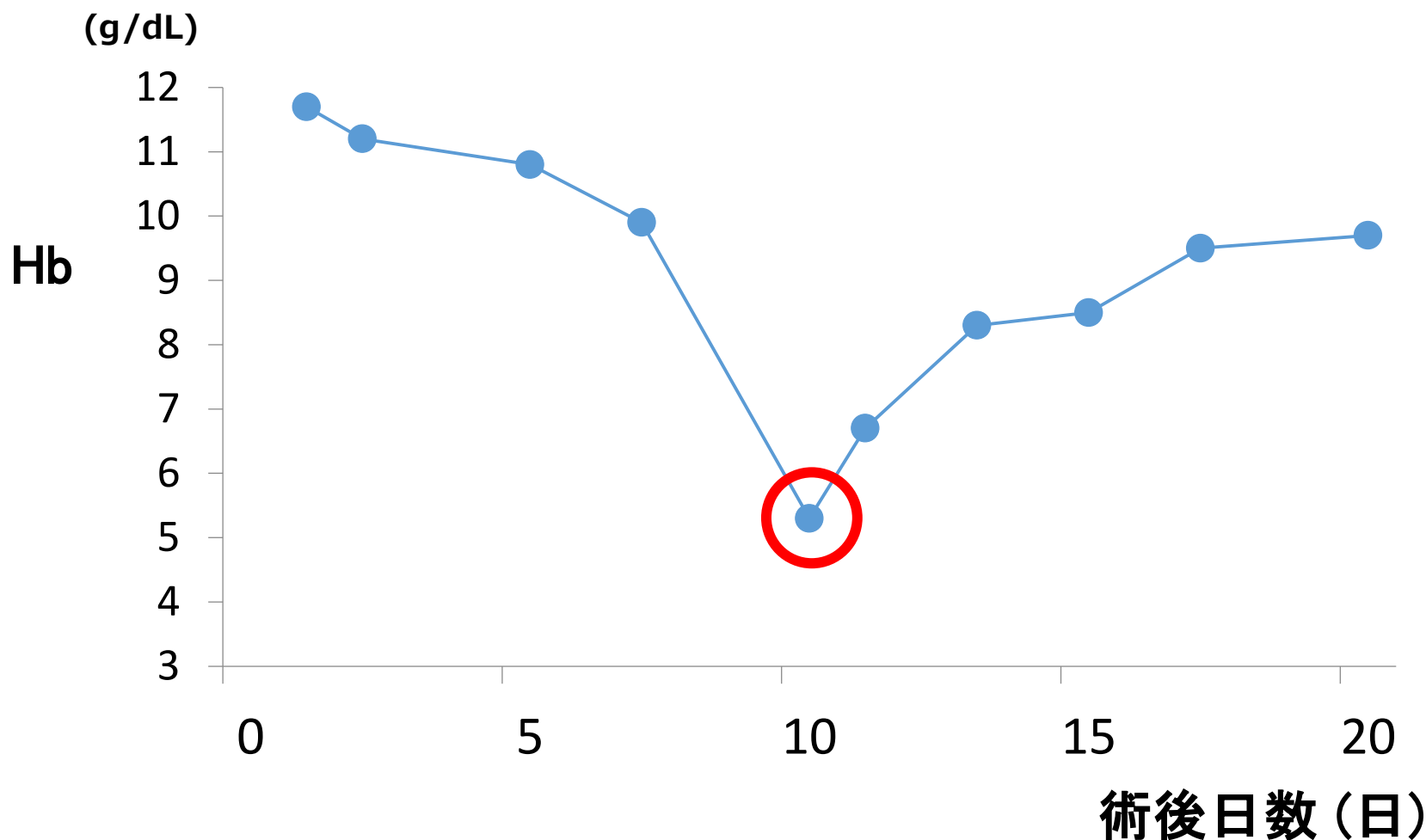
術後3日目 **バイアスピリン・プラビックス**を再開

術後10日目

- ベットから起き上がる際ふらつきあり
- **血圧**は一時的に55/30 mmHgへ低下
- 数時間後、**吐血と大量下血**
- **Hb**は8.8 g/dLから**5.3** g/dLまで低下

CT検査にて、十二指腸球部後壁に露出血管を伴う潰瘍からの活動性出血を認めた

ヘモグロビン推移



消化管出血では、急激にHGBが低下する

NSAIDs潰瘍のリスク因子

- ❖ Age >60 years
- ❖ *Helicobacter pylori* infection
- ❖ Receiving hemodialysis
- ❖ High-dose or multiple NSAID use
- ❖ History of upper gastrointestinal injury
- ❖ Anticoagulant use
- ❖ Oral corticosteroid use; predonisone
- ❖ Selective serotonin reuptake inhibitor use

Jay L Goldstein,
Byron Cryer. Gastrointestinal
injury associated with NSAID
use: a case study and review of
risk factors and preventative
strategies.
Drug, Healthcare and Patient
Safety
2015; 7: 31-41

**抗血小板薬内服・透析中のハイリスク患者に
NSAIDsが使用され、潰瘍を形成した可能性が高い**

透析中の患者さんに NSAIDsを使って大丈夫？



- NSAIDsは急性腎障害の副作用があり、保存期腎不全患者には禁忌
- しかし、腎機能の廃絶した透析患者ではさらなる腎障害の進行はありえないため、NSAIDsは使用可能
- 但し、腎機能正常患者と比較してNSAIDsによる消化管障害の発現率が若干高いという報告もあることから、PPIを併用する等の注意が必要。

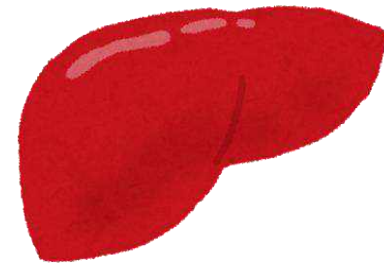


本症例のポイント

1. NSAIDs、抗血栓薬服用患者では消化管出血に注意が必要
2. 消化管出血の鑑別は、
 - ・ ヘモグロビンの急激な低下
 - ・ タール便、下血
 - ・ BUN(尿素窒素)/CRE比が上昇することも多い

重篤副作用疾患別対応マニュアル(厚労省監修)の「消化性潰瘍」もご参照ください

薬物性肝障害時の 肝機能の推移の一例



症例⑥

背景

- バクタ(ST) + リファンピシン(RFP)が開始となった
- MRSA膿胸の治療に難渋し、他の抗MRSA薬が副作用等で使用できなくなったため

まさかの肝機能悪化

	day1	Grade	day4	Grade
AST	64 H	1	39 H	1
ALT	55 H	1	80 H	1
ALP	622 H	1	1010 H	2
T-BIL	0.7		2.3 H	2

他剤への変更ができないため、
困った・・・

薬物性肝障害のタイプ分類

■ タイプ分類

- ・ 肝細胞障害型
- ・ 胆汁うっ滞型
- ・ 混合型

■ 分類方法

- ・ ALTとALPのどちらが優位に増加しているかで分類する
- ・ ALTとALPのそれぞれの相対上昇度
(実測値/基準範囲上限値)から算出

**薬物性肝障害診断基準（日本肝臓学会）を
ご参照ください。** ※インターネットでも確認できます

本症例のタイプ分類

ALT比 = 1.9 ($80/42 = 1.9$)

ALP比 = 2.8 ($1010/359 = 2.8$)

ALT比/ALP比 = 0.68 (≤ 2) であり、
胆汁うっ滞型の肝障害に分類される。

胆汁うっ滞型では、ウルソ錠が推奨される
ため、ウルソ錠9T 分3で開始となった。

重篤副作用疾患別対応マニュアル(厚労省監修)の「薬物性肝障害」より

**ウルソ開始してT-BIL、ALPがgrade3を
超えたら中止せざるを得ないか・・・**



ウルソ開始後の肝機能推移

	day1	day4	day7	day10
AST	64 H	39 H	13	12
ALT	55 H	80 H	30	30
ALP	622 H	1010 H	712 H	605 H
T-BIL	0.7	2.3 H	0.5	0.6



ウルソ開始

その後、ST+RFPは2ヶ月継続でき、
膿胸は改善した。

本症例のポイント

1. 薬物性肝障害のモニタリングは固定検査値を利用する
2. 薬物性肝障害のタイプ分類に応じて肝庇護薬を選択する
3. グリチロン配合錠を使用する際は、低カリウム血症に留意する

重篤副作用疾患別対応マニュアル(厚労省監修)の「薬物性肝障害」もご参照ください



千葉大学病院