

平成27年度 第3回 薬剤師卒後教育研修講座

年間テーマ 「地域の健康を支える薬剤師 ～処方監査のポイント～

(主催：千葉大学 医学部附属病院薬剤部・大学院薬学研究院・薬友会)

---

# 検査値を利用した処方監査 (肝機能・その他編)

2015.6.20

千葉大学病院 薬剤部

山崎 香織

# 本日の内容

- 当院における院外処方せんへの検査値表示方法(復習)
- 症例
  - 肝機能
  - 血算
  - その他



# 当院における院外処方せんへの 検査値表示方法（復習）

---

# 千葉大学医学部附属病院



診療科 : 37診療科

病床数 : 835床

外来患者数 : 約2500人/日

外来処方せん(院外) : 約1000枚/日 (院外率99%)

入院処方せん : 約400枚/日

# 検査値シート[薬局用]

処方せん番号		00005		処方せん (検査値情報[薬局用])																																															
公費負担者番号				保険者番号																																															
公費負担医療の受給者番号				被保険者証・被保険者手帳の記号・番号																																															
患者	99-9904-4 テスト 9999044 テスト 9999044		99-9904-4 テスト 9999044																																																
	昭和43年 12月 23日 生 男・女		昭和43年 12月 23日 生 男・女																																																
交付年月日	平成 26年 10月 17日		平成 26年 10月 17日																																																
	管理番号		管理番号																																																
区分	処方せんの使用期間		平成 年 月 日																																																
			平成 年 月 日																																																
<p>★調剤薬局にお持ち下さい★</p> <p>●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)</p> <table border="0"> <tr> <td>eGFR</td> <td>20.0 (10/17)</td> <td>WBC</td> <td>6.1 (10/17)</td> </tr> <tr> <td>CRE</td> <td>2.94 H(10/17)</td> <td>SEG</td> <td>54.2 (10/17)</td> </tr> <tr> <td>Cys-C</td> <td>3.54 H( 7/22)</td> <td>ST</td> <td>1.5 ( 8/25)</td> </tr> <tr> <td>GOT</td> <td>13 (10/17)</td> <td>HGB</td> <td>13.5 (10/17)</td> </tr> <tr> <td>GPT</td> <td>82 H(10/17)</td> <td>PLT</td> <td>58 L(10/17)</td> </tr> <tr> <td>ALP</td> <td>255 (10/17)</td> <td>CPK</td> <td>*** ( )</td> </tr> <tr> <td>T-BIL</td> <td>0.8 (10/17)</td> <td>TSH</td> <td>2.572 ( 8/22)</td> </tr> <tr> <td>K</td> <td>2.4 L(10/17)</td> <td>HbA1c</td> <td>5.6 (10/17)</td> </tr> </table> <p>●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)</p> <table border="0"> <tr> <td>&lt;アクトネル錠 17.5mg&gt;</td> <td>腎機能 [eGFR, CRE, Cys-C]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>CA 8.5 L(10/17)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ALB 3.5 (10/17)</td> </tr> <tr> <td>&lt;クラシエ小青竜湯エキス細粒&gt;</td> <td>K 2.4 L(10/17)</td> </tr> <tr> <td>&lt;ザーコリカプセル 250mg&gt;</td> <td>肝機能 [GOT, GPT, ALP, T-BIL]</td> </tr> <tr> <td>&lt;ティーエスワン配合OD錠 T&gt;</td> <td>肝機能 [GOT, GPT, ALP, T-BIL]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>骨髄抑制 [WBC, SEG, ST, HGB, PLT]</td> </tr> </table> <p>&lt;&lt; 以下余白 &gt;&gt;</p>						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)	<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]
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)																																																
<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]																																																		
(直近100日に測定値がない場合は***で表示)																																																			
<p>&lt;保険薬局の方へ&gt;</p> <p>特に注意が必要な検査値を表示しています。</p> <p>ご不明な点がございましたら当院薬剤部ホームページをご参照頂くか、お問合せ下さい。</p>		<p>「変更不可」欄に「✓」又は「×」を記載した場合は、署名又は記名・押印すること。</p> <p>保険医署名</p>																																																	
調剤済年月日		公費負担者番号																																																	
保険薬局の所在地及び名称 保険薬剤師氏名		公費負担医療の受給者番号																																																	

拡大します

# 固定検査値(16項目)

★調剤薬局に  
お知らせ★

●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)
<クラシエ小膏電湯エキス細粒>	K 2.4 L(10/17)
<ザーコリカプセル 250mg>	肝機能 [GOT, GPT, ALP, T-BIL]
<ディーエスワン配合OD錠 T>	肝機能 [GOT, GPT, ALP, T-BIL]
	骨髄抑制 [WBC, SEG, ST, HGB, PLT]
<< 以下余白 >>	

(測定値がない場合は\*\*\*で表示)

## 医薬品別検査値

# 処方箋に印字する検査値の基準

**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 Cys-C K CPK  
WBC HGB PLT SEG ST TSH HbA1C

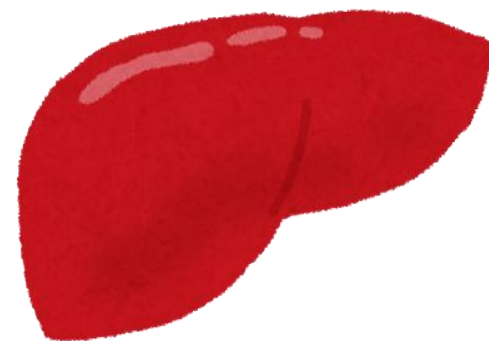
- 重篤副作用別対応マニュアル(厚労省監修)より、自覚症状で早期発見できない副作用および自覚症状よりも先に臨床検査値が変動する副作用を対象とし、「早期発見と早期対応のポイント」の項目に記載のある検査値

## 医薬品別検査値

- ① 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薬剤
- ② 腎機能調節が必要な薬剤

# 肝機能

---





# 肝機能を評価するための 主な検査項目

検査項目	臨床的意義	当院の基準値
GOT※(AST)	代表的な肝機能の指標。肝細胞障害で血中に逸脱するが、骨格筋、心筋、赤血球などの破壊でも上昇する。	13～33U/L
GPT※(ALT)	肝細胞の破壊に伴い血中に逸脱する酵素。ASTよりも肝に特異性が高く、肝炎の病勢指標に用いられる。	8～42U/L
ALP	肝障害、胆汁うっ滞や骨疾患、妊娠等で上昇を示す酵素。	115～359U/L
T-BIL	ヘモグロビンやポルフィリン体の分解産物。肝疾患の診断、黄疸の鑑別に有用。	0.2～1.2mg/dL

GOT:glutamic pyruvate transminase,AST:alanine aminotransferase,  
GPT:glutamic transaminase,ALT:asparate aminotransferase,  
ALP:alkaline phosphatase,  
T-BIL:total bilirubin

※当院ではGOT,GPTで表示します 9

# 肝機能を確認する目的

---

- ①肝機能障害のある方に禁忌または投与量の調節が必要になる薬が投与されている場合
- ②副作用で肝機能障害が起きる場合

# 肝機能を確認する目的

---

- ①肝機能障害のある方に禁忌または投与量の調節が必要になる薬が投与されている場合
- ②副作用で肝機能障害が起きる場合

# 症例①

70代 男性 外科		2014/10/2
ウルソ錠100mg	6T	
分3毎食後		90日分
リーバクト配合顆粒	3包	
分3毎食後		90日分
マイスリー錠10mg	1T	
分1寝る前		30日分

## ● 検査値情報(固定検査値より抜粋)

GOT	155H	(2014/10/2)
GPT	128H	(2014/10/2)
ALP	403H	(2014/10/2)
T-BIL	3.1H	(2014/10/2)

# 保険薬局の窓口にて・・・



薬剤師

〇〇さん、最近お変わりはありませんか？



患者さん

眠れない時に睡眠薬を飲んでいるんだけど、  
飲んだ翌朝も眠気が残っているんだよね。



薬剤師

マイスリーは超短時間型の睡眠薬のは  
ず…。翌朝まで眠気が残ってしまうのは何  
が原因なのかしら…？

マイスリーの持ち越し効果？

# マイスリーの添付文書

## ▶ 禁忌

重篤な肝障害のある患者〔代謝機能の低下により血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれるおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照）

# 肝障害についての添付文書での 禁忌表現一覧

- 肝障害
- 肝機能障害
- 慢性肝炎における肝機能障害
- 中等度あるいは重度の腎障害
- 高度の肝機能障害
- 重篤な肝障害
- 重篤な肝機能障害
- 重度の肝障害患者
- 重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C)
- 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類クラスCの肝硬変に相当)

# 肝機能障害のgrade

	Grade1 軽症	Grade2 中等症	Grade3 重症	Grade4 生命を脅かす
GOT	33-99	100-165	166-660	>660
GPT	42-126	127-210	211-840	>840
ALP	359-897	898-1795	1796-7180	>7180
T-BIL	1.2-1.8	1.9-3.6	3.7-12	>12

CTCAE version4.0より抜粋、一部改変



# Child-Pughスコアによる重症度分類

項目		スコア(ポイント)		
		1	2	3
肝性脳症		なし	1, 2度 (軽度)	3, 4度 (時々昏睡)
腹水		なし	少量	中等量
血清ビリルビン濃度 (mg/dL)		<2	2~3	>3
血清アルブミン濃度 (g/dL)		>3.5	2.8~ 3.5	<2.8
プロトロンビン時間 (いずれかの指標で 評価)	延長時間(秒)	<4	4~6	>6
	活性値(%)	>70	40~70	<40
	INR	<1.7	1.7~ 2.3	>2.3

A: 5~6(軽度)、B: 7~9(中等度)、C: 10~15(重度) <sup>17</sup>

# (例) ベシケアの添付文書

## ➤ 禁忌

重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C) [血中濃度が過度に上昇するおそれがある。]

## ➤ 用法及び用量に関連する使用上の注意

1. 中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B) への投与は1日1回2.5mgから開始し、慎重に投与する。投与量の上限は1日1回5mgまでとする。軽度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類A) への投与は1日1回5mgから開始し……。

# 症例①

70代 男性 外科		2014/10/2
ウルソ錠100mg	6T	
分3毎食後		90日分
リーバクト配合顆粒	3包	
分3毎食後		90日分
マイスリー錠10mg	1T	
分1寝る前		30日分

## ● 検査値情報(固定検査値より抜粋)

GOT	155H	(2014/10/2)
GPT	128H	(2014/10/2)
ALP	403H	(2014/10/2)
T-BIL	3.1H	(2014/10/2)

# 肝機能障害のgradeは？

	Grade1 軽症	Grade2 中等症	Grade3 重症	Grade4 生命を脅かす
GOT	33-99	99-165	165-660	>660
GPT	42-126	126-210	210-840	>840
ALP	359-897.5	897.5-1795	1795-7180	>7180
T-BIL	1.2-1.8	1.8-3.6	3.6-12	>12

CTCAE version4.0より抜粋、一部改変

Grade2以下なので、  
中等度の肝機能障害と考えることができる

# マイスリーの添付文書

## ▶ 薬物動態

肝機能障害患者（外国人データ）

肝硬変患者8例にゾルピデム酒石酸塩錠20mgを経口投与したところ、同年齢の健康成人に比べてC<sub>max</sub>は2.0倍、AUCは5.3倍大きかった<sup>3)</sup>。

マイスリー錠インタビューフォームより

肝硬変患者における薬物速度論的パラメータ

対象	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)
肝硬変患者	0.69±0.54	499±215	9.91±7.57 <sup>※</sup>	4203±3773
健康成人	0.72±0.42	250±57	2.15±0.25	788±279

(Mean±S.D.、※のみn=7)

# 睡眠薬

	一般名	代謝	肝障害に対する記載	
			禁忌	慎重投与
短期作用型	トリアゾラム	CYP3A4	—	肝障害又はその既往
	ゾルピデム 酒石酸塩	CYP3A4,2C9,1A2	重篤な肝障害	肝障害
	ゾピクロン	CYP3A4,2C8	—	肝障害
	エスゾピクロン	CYP3A4,2E1	—	肝機能障害
中期作用型	ブロチゾラム	CYP3A4	—	肝障害
	リルマザホン 塩酸塩水和物	CYP3A4	—	肝障害
	ロルメタゼパム	グルクロン酸 抱合	—	肝障害
	フルニトラゼパム	2C19,3A4	—	肝障害

# 症例②

70代 男性 内科	2014/12/4	
フェブリク錠20mg	1T	
分1 朝(食後30分)		84日分
リーバクト配合顆粒	3包	
分3朝・昼・夕(食後30分)		84日分

## ● 検査値情報(固定検査値より抜粋)

GOT	170H	(2014/12/4)
GPT	102H	(2014/12/4)
ALP	199	(2014/12/4)
T-BIL	1.5H	(2014/12/4)

# 保険薬局より

「フェブリク錠は肝障害のある方に慎重投与ととなっているので確認してほしい。」

## ●フェブリク錠の添付文書より

### 【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(2)肝機能障害のある患者[使用経験が少なく安全性が確立していない。]



# フェブリク錠の添付文書より

## 2. 特殊集団における薬物動態

### (2) 肝機能低下患者

軽度（8例）及び中等度（8例）の肝機能低下患者（Child-Pugh A、B）にフェブキソスタット80mgを1日1回朝食前に7日間反復経口投与したとき、軽度肝機能低下群の投与後7日におけるフェブキソスタットの $C_{max}$ 及び $AUC_{0,24hr}$ は、肝機能正常群（11例）と比較してそれぞれ**24及び30%上昇した**。また、中等度肝機能低下群の $C_{max}$ 及び $AUC_{0,24hr}$ はそれぞれ**53%及び55%上昇した**（外国人のデータ）

# Child-Pughスコアによる重症度分類

項目		スコア(ポイント)		
		1	2	3
肝性脳症		なし	1, 2度 (軽度)	3, 4度 (時々昏睡)
腹水		なし	少量	中等量
血清ビリルビン濃度 (mg/dL)		<2	2~3	>3
血清アルブミン濃度 (g/dL)		>3.5	2.8~ 3.5	<2.8
プロトロンビン時間 (いずれかの指標で 評価)	延長時間(秒)	<4	4~6	>6
	活性値(%)	>70	40~70	<40
	INR	<1.7	1.7~ 2.3	>2.3

A: 5~6(軽度)、B: 7~9(中等度)、C: 10~15(重度) 26

# 肝機能障害のgrade

	Grade1 軽症	Grade2 中等症	Grade3 重症	Grade4 生命を脅かす
GOT	33-99	100-165	166-660	>660
GPT	42-126	127-210	211-840	>840
ALP	359-897	898-1795	1796-7180	>7180
T-BIL	1.2-1.8	1.9-3.6	3.7-12	>12

CTCAE version4.0より抜粋、一部改変

Child-PughスコアはA、CTCAEのGradeはGOTのみGrade3。  
その他はGrade1。

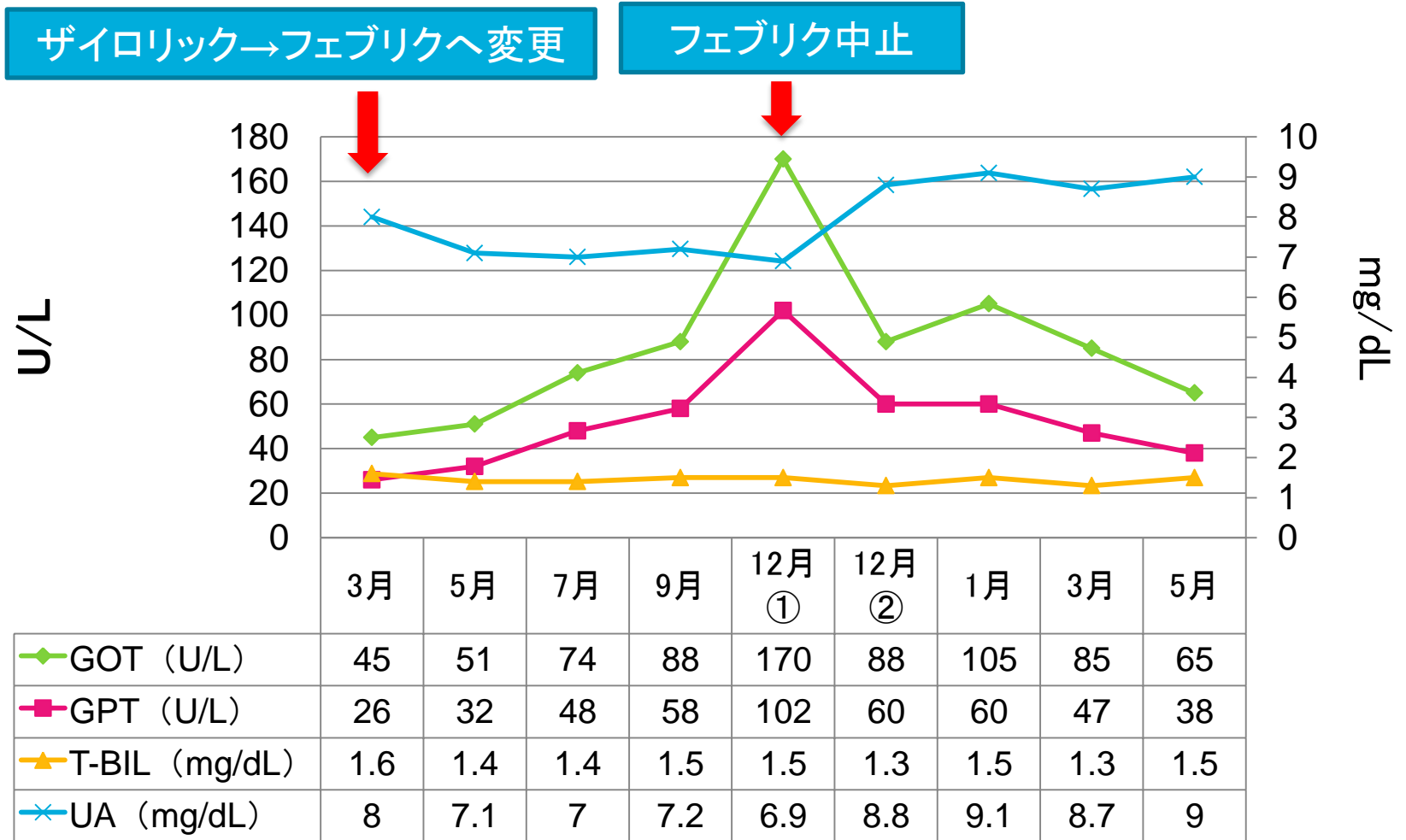
# 当院DI室の対応

肝機能の値は上昇傾向であったため、医師に疑義照会し、肝機能障害によりフェブリクの血中濃度が上昇する可能性あるため、投与量の調節を行うことを提案。



尿酸値も6.9mg/dL[基準値: 7.0以下]と基準値内であり、肝機能障害の原因がフェブリク錠であることも考えられたため、一旦フェブリク錠は中止して様子を見ることとなった。

# その後の経過



フェブリクを中止し、肝機能は改善傾向だが、尿酸値は上昇。次回医師にフェブリクを低用量から再開またはザイロリックの追加を提案予定。

# フォローアップについて

- 今回、フェブrik錠を中止することで肝機能障害は改善された。
- しかし、中止によって尿酸値は上昇した。

今後は…

尿酸値は検査値情報に表示していないため、次回来局時に尿酸値の確認をDI室にしてください。保険薬局の薬剤師の方へ伝える。

# 肝機能を確認する目的

---

- ①肝機能障害のある方に禁忌または投与量の調節が必要になる薬が投与されている場合
- ②副作用で肝機能障害が起きる場合

# 症例③

20代 男性 内科 2014/11/21  
ブイフェンド錠50mg 6T  
分2 朝・夕（食後2時間） 30日分

## ●検査値情報（固定検査値より抜粋）

GOT 43H (2014/11/5)

GPT 31 (2014/11/5)

ALP 5638 H (2014/11/5)

T-BIL 0.9 (2014/11/5)

## ●特に注意が必要な薬剤

ブイフェンド錠50mg 肝機能[GOT、GPT、ALP、T-BIL]



# 保険薬局より

「ALPが高値を示しています。ブイフェンド(VRCZ)が投与されていますが問題ありませんか？」

●ブイフェンド錠の添付文書より

## 【警告】

2. **重篤な肝障害があらわれることがある**ので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

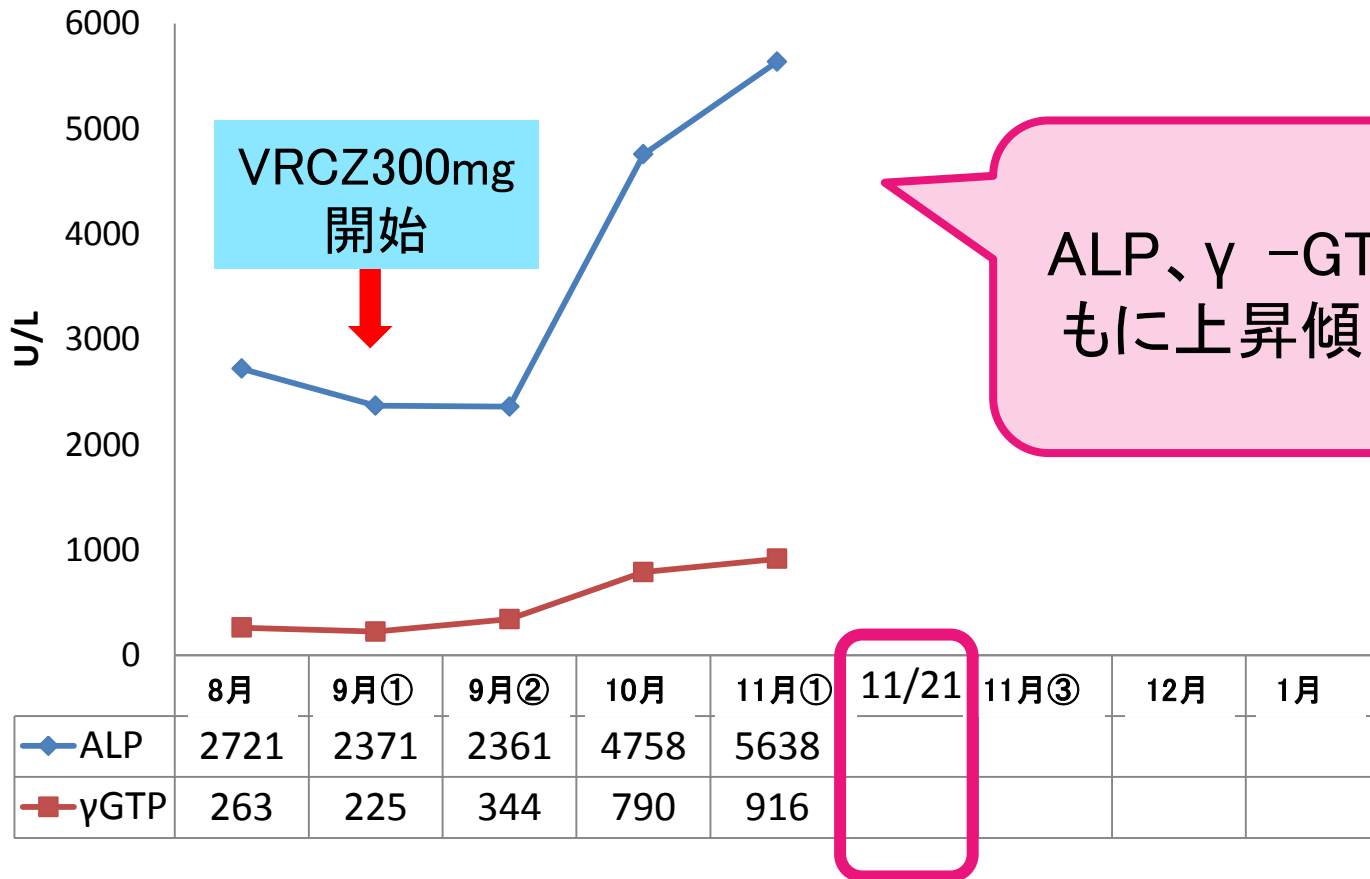
# 肝機能障害のgradeは？

	Grade1 軽症	Grade2 中等症	Grade3 重症	Grade4 生命を脅かす
GOT	33-99	100-165	166-660	>660
GPT	42-126	127-210	211-840	>840
ALP	359-897	898-1795	1796-7180	>7180
T-BIL	1.2-1.8	1.9-3.6	3.7-12	>12
$\gamma$ -GTP	48-117	118-235	236-940	>940

CTCAE version4.0より抜粋、一部改変

ALP、 $\gamma$ -GTPがGrade3の上昇

# 検査値の推移



本日採血されていない!

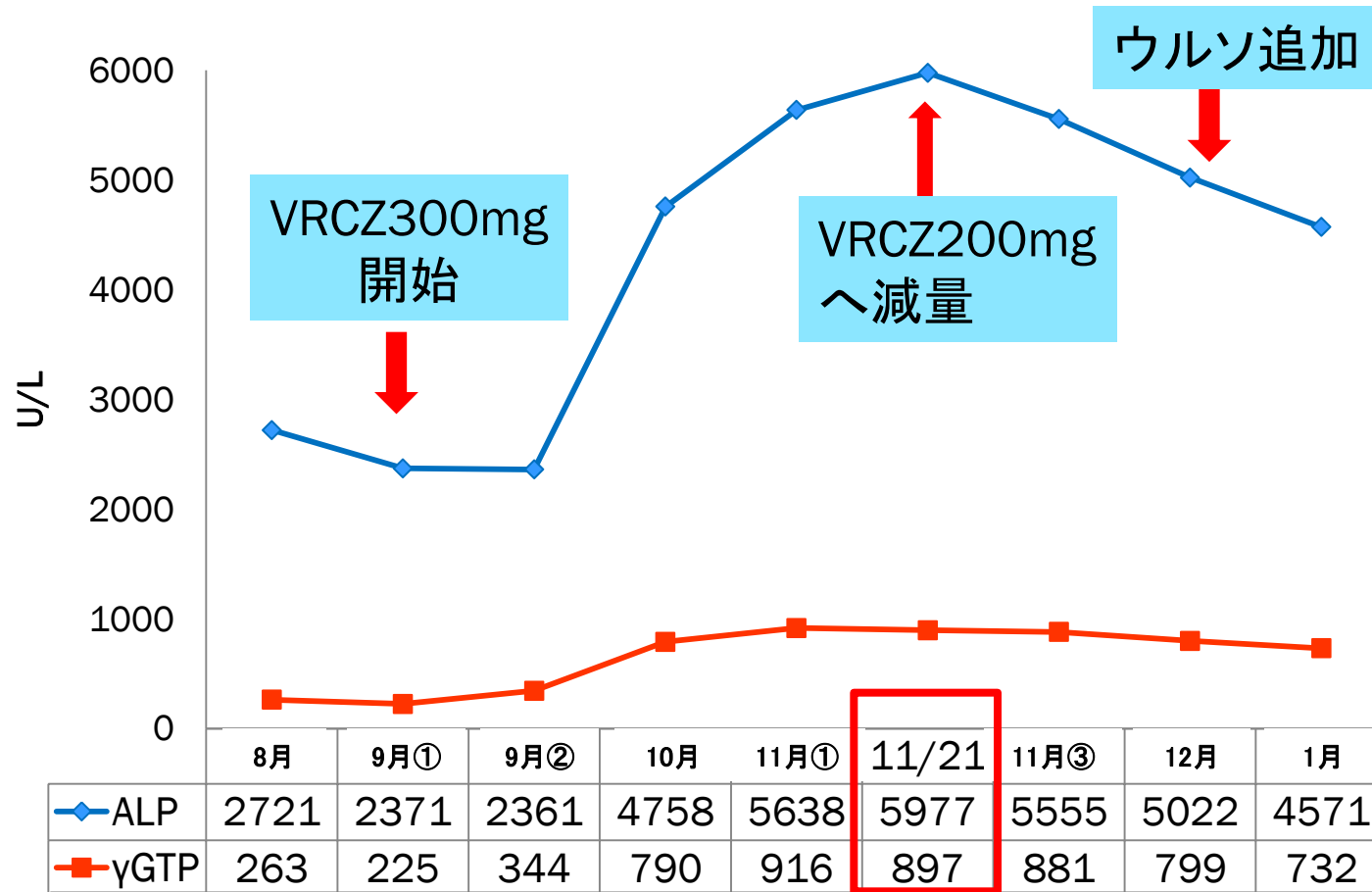
# 当院DI室の対応

VRCZ開始後ALP、 $\gamma$ -GTPともに2-3倍へ上昇しているためVRCZによる上昇が疑わしい。値は上昇傾向であるが、本日採血されていないことを医師へ伝えた。



患者さんは外来に戻り、採血・再度診察することとなった。ポリコナゾールは継続が必要なため、VRCZは300mg→200mg(70%dose)へ減量となった。

# その後の経過



VRCZ減量し、さらにウルソを追加することでデータは改善傾向だが、薬局でのモニターを継続していただく。

# 肝機能まとめ

- 肝機能障害時の薬物の投与方法は一定の見解が存在しない。
- 各薬剤の添付文書にも投与量や投与方法に関する十分な情報のない薬剤が多い。
- 肝機能障害時の薬剤の投与方法は個々の薬物・症例に応じて有効で安全な薬物療法を支援する必要がある。

# 血算

---



# 処方せんに表示される血液検査項目

項目	略語	当院の基準値	単位
白血球数	WBC	4.0～9.0	$\times 10^3/\mu\text{L}$
好中球数*	SEG ST	45～55 3～6	割合表示 (%)
ヘモグロビン濃度	HGB	M:14.0～17.0	g/dL
		F:12.0～16.0	
血小板数	PLT	150～350	$\times 10^3/\mu\text{L}$
赤血球	RBC	M:4.10～5.30	$\times 10^6/\mu\text{L}$
		F:3.80～4.80	

\*好中球数 =  $\text{WBC} \times 10^3 \times (\text{SEG} + \text{ST}) / 100$

SEG: 分節核球  
ST : 杵状核球

M. Male (男性)  
F. Female (女性)



# 各検査項目の低下によって 予測される病態

当院薬剤部では、以下の病態と検査値を  
「重篤副作用疾患別対応マニュアル」等を参考にして定義した。

用語	病態	表示する 検査項目
貧血	貧血の定義「厳密には循環血液量を測定するが臨床的にはHGB濃度 男14、女12g/dL以下を貧血とする」	HGB
骨髄抑制	骨髄抑制とは「好中球減少、貧血、血小板減少」	WBC 好中球 HGB PLT
骨髄機能低下	骨髄抑制と同義として扱う	
汎血球減少		
再生不良性貧血	再生不良性貧血は、末梢血での汎血球減少と骨髄の低形成を特徴とする症候群である。→汎血球減少(上記参照)	
無顆粒球症	無顆粒球症とは、白血球のうち、好中球が著しく減少する状態	好中球

# 好中球とは？

体内に侵入した細菌を貪食し、分解を行う細胞。

白血球

- ・ **顆粒球**
  - ・ **好中球(30-70%)**
  - ・ 好酸球(0-5%)
  - ・ 好塩基球(0-2%)
- ・ 単球(3-10%)
- ・ リンパ球(20-50%)

# 好中球数を計算してみよう

---

(例)

WBC 5.0 (2015/6/20)

SEG 45.5 (2015/6/20)

ST 4.5 (2015/6/20)

$$\text{好中球数} = \text{WBC} \times 10^3 \times (\text{SEG} + \text{ST}) / 100$$

$$\begin{aligned} \text{好中球数} &= 5.0 \times 10^3 \times (45.5 + 4.5) / 100 \\ &= 2500 \end{aligned}$$

# 血液検査のGradeは？

	Grade1 軽症	Grade2 中等症	Grade3 重症	Grade4 生命を 脅かす	単位
白血球減少	4.0-3.0	<3.0-2.0	<2.0-1.0	<1.0	$\times 10^3/\mu\text{L}$
好中球数減少	2000-1500	<1500-1000	<1000-500	<500	-
貧血(男性) (女性)	14-10 12-10	<10.0-8.0	<8.0	生命を脅 かす	g/dL
血小板数減少	150-75	<75-50	<50-25	<25	$\times 10^3/\mu\text{L}$

# 症例④

60代 女性 内科 2014/11/25  
メルカゾール錠5mg 3T  
分1 朝(食後30分) 15日分

## ●検査値情報(固定検査値より抜粋)

WBC 3.8L (2014/11/25)

SEG 39.1L (2014/11/25)

ST \*\*\* (2014/11/25)

## ●特に注意が必要な薬剤

メルカゾール錠5mg 好中球[WBC、SEG、ST]

# 保険薬局より

メルカゾールが処方されているが、好中球数が1400台なので確認してほしい。

## ●メルカゾールの添付文書より

### 【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。

# 無顆粒球症とは？

臨床検査上は、顆粒球数が、ほぼ0 あるいは500/ $\mu$  L 以下で、基本的に赤血球数および血小板数の減少はない。

無顆粒球症  $\equiv$  好中球減少症

主な原因薬剤

抗甲状腺薬、チクロピジン、サラゾスルファピリジン、 $H_2$  ブロッカー、NSAIDs、抗不整脈薬、ACE阻害薬など

# チェックポイント

---

- ✓ 好中球数減少のgradeは？
- ✓ メルカゾールの開始時期は？
- ✓ 次回検査日は？
- ✓ 服薬指導のポイント



# 好中球数減少のGradeは？

WBC 3.8L (2014/11/25)

SEG 39.1L (2014/11/25)

ST \*\*\* (2014/11/25)

$$\begin{aligned}\text{好中球数} &= \text{WBC} \times 10^3 \times (\text{SEG} + \text{ST}) / 100 \\ &= 3.8 \times 10^3 \times 39.1 / 100 \\ &= 1485.8\end{aligned}$$

	Grade1 軽症	Grade2 中等症	Grade3 重症	Grade4 生命を 脅かす	単位
好中球数減少	2000-1500	<1500-1000	<1000-500	<500	-

CTCAE v4.0より抜粋、一部改変

# 開始時期と次回検査値を確認

- メルカゾール錠の服用開始日の確認
  - 2014年11月～開始。
  - ⇒服用開始後2ヶ月以内であった。



2週間に1回、好中球を確認する必要あり

- 次回検査日の確認
  - 処方日数も15日分であり、次回検査も2週間後に行われる予定。

# 当院DI室の対応

好中球は減少傾向(Grade2)だが、2週間後も検査の予定あり。医師のカルテにも無顆粒球症の初期症状が現れたら連絡と記載あり。



医師には疑義照会せず、薬局で次回も好中球をモニターしていただき、初期症状を再度患者さんに説明していただくこととした。

# 服薬指導のポイント

- メルカゾールの無顆粒球症の65%は服用開始後2ヶ月以内に起きている。死亡例も報告されており、**早期発見が重要**。
- 検査結果が正常値でも今後低下する可能性もあるため、初期症状を患者さんに伝え、何かあったら連絡するよう指導する。

初期症状；突然の高熱  
寒気  
喉の痛み

# 警告に記載されている 要検査項目について

医薬品名	警告(添付文書)
パナルジン	投与開始後2カ月間は、原則として2週に1回、血球算定(白血球分画を含む)、肝機能検査を行う。
ユリノーム	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。
ランマーク	本剤の治療開始後数日から、重篤な低カルシウム血症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。本剤の投与に際しては、頻回に血液検査を行い、観察を十分に行うこと。

いずれの場合も、副作用の初期症状を患者に説明し、早期発見をめざすことが重要。

# 症例⑤

70代 女性 外科 2015/1/25  
フロモックス錠100mg 3T  
分3 毎食後 5日分

## ●検査値情報(固定検査値より抜粋)

WBC 0.7 L (2015/1/25)

ST. 3.0 (2015/1/25)

SEG 1.0 L (2015/1/25)

CRE 1.59 H (2015/1/25)

eGFR 25.5 (2015/1/25)

Cys-C \*\*\*

## ●特に注意が必要な薬剤

フロモックス錠100mg腎機能 [eGFR,CRE,Cys-C]

# 保険薬局より

eGFR25.5。

フロモックス錠100mgが3T分3で処方されている。  
2T分2が適正な量なので確認してほしい。

## ●フロモックス錠の添付文書より

### 【慎重投与】

3. 高度の腎障害のある患者。(血中濃度が持続するので、投与量を減らすか、投与間隔をあけて使用すること)

## ●CKDガイドより

商品名	Ccr(mL/分)		
	>50	10~50	<10
フロモックス	300mg~450mg分3	200mg分2	100~200mg分1~2

# 症例⑤

70代 女性 外科 2015/1/25  
フロモックス錠100mg 3T  
分3 毎食後 5日分

## ● 検査値情報(固定検査値より抜粋)

WBC	0.7L	(2015/1/25)	好中球数
ST.	3.0	(2015/1/25)	$= 0.7 \times 10^3 \times (3+1) / 100$
SEG	1.0L	(2015/1/25)	$= 28$
CRE	1.59H	(2015/1/25)	
eGFR	25.5	(2015/1/25)	
Cys-C	***		

## ● 特に注意が必要な薬剤

フロモックス錠100mg腎機能 [eGFR,CRE,Cys-C]



# 症例⑤の背景

- 化学療法施行中（パクリタキセル+シスプラチン+ベバシズマブ）
- Grade4の好中球数減少で化学療法中止
- 体温37.4°C
- ノイトロジン100μg皮下注+ フロモックス内服開始の指示あり。

# 発熱性好中球減少症

---

発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia : FN)

## 1. 発熱

腋下温度で $37.5^{\circ}\text{C}$ 以上 (口腔温度が $38.0^{\circ}\text{C}$ 以上)

## 2. 好中球減少

好中球数  $< 500/\mu\text{L}$ 、

もしくは好中球数  $< 1000/\mu\text{L}$  で今後48時間以内に好中球数  $< 500\mu\text{L}$  の減少が予想される

# FNは感染症エマージェンシー

- ✓ 緑膿菌などのグラム陰性桿菌による感染症では適切な抗菌薬が投与開始されなかった場合の死亡率は40%に達する\*

\* Klastersky J: *Am J Med* 80(5C):2-12, 1986

\* Schimpff S, Satterlee W, Young VM, et al *N Engl J Med* 284(19):1061-1065, 1971

- ✓ FNを発症した患者さんで緑膿菌の敗血症を呈している場合、治療を行わずにいると患者さんは数時間というスパンで、あっという間に亡くなってしまいます

# Empiric therapy (低リスク)

シプロキサ <sup>®</sup> * シプロキサ <sup>®</sup> *	経口	1回400mg	1日2回
クラビット <sup>®</sup> * クラビット <sup>®</sup> *	経口	1回500mg	1日1回

**+** (場合によって追加)

オーグメンチン <sup>®</sup> * オーグメンチン <sup>®</sup> *	経口	1回250mg (アモキシシリンの量として)	1日4回
--	----	---------------------------	------

\* : 保険適応外

引用: JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014

# 当院DI室の対応

Grade4の好中球減少があるため、発熱時に服用する抗菌薬は緑膿菌をカバーできるクラビットが推奨されていることを医師に疑義照会。



フロモックスは削除。  
腎機能障害 (eGFR: 25.5mL/min) もあるため  
クラビット錠500mg 1T分1朝(食後)1日分  
クラビット錠500mg 0.5T分1朝(食後)4日分へ変更となった。

# ポイント

- 抗菌薬が処方されている場合は処方意図を患者の背景や検査値から読み取る
- 癌患者さんはNSAIDsを併用している事が多い。  
→発熱がマスクされてしまう恐れあり。好中球が低い時期は、なるべくNSAIDsの効果が低下している時間帯に体温を測定してもらう。

# 症例⑥

60代 女性 外科 2015/3/18

ティーエスワン配合OD錠T20 4T

分2 朝・夕(食後30分) 14日分

## ●検査値情報(固定検査値より抜粋)

WBC 2.7 L (2015/3/18)

SEG 29.2 L (2015/3/18)

ST \*\*\* (\*\*\*)

HGB 12.8 (2015/3/18)

PLT 233 (2015/3/18)

## ●特に注意が必要な薬剤

ティーエスワン配合OD錠

骨髄抑制[WBC、SEG、ST、HGB、PLT]

# 保険薬局より

好中球数が約800と低値。  
ティーエスワン配合OD錠が処方されているので  
確認してほしい。

●ティーエスワン配合OD錠の添付文書より

## 【禁忌】

2. 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増強するおそれがある。〕



# 好中球のGradeは？

WBC 2.7L (2015/3/18)  
SEG 29.2L (2015/3/18)  
ST \*\*\* (2015/3/18)

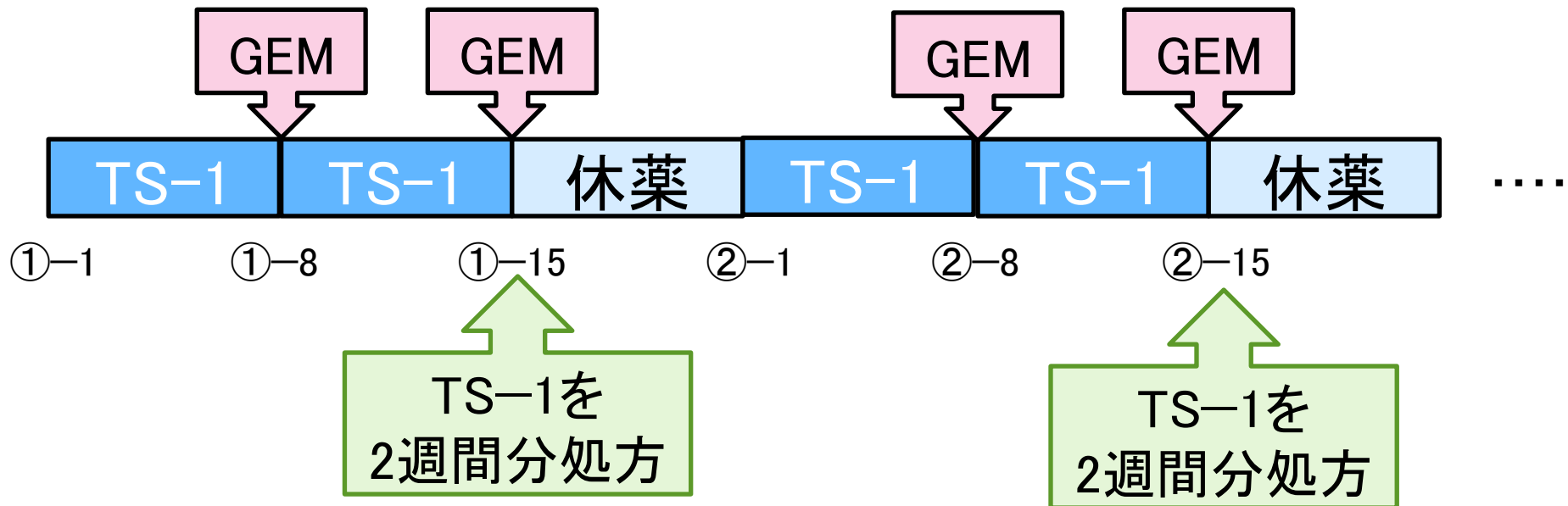
$$\begin{aligned}\text{好中球数} &= \text{WBC} \times 10^3 \times (\text{SEG} + \text{ST}) / 100 \\ &= 2.7 \times 10^3 \times 29.2 / 100 \\ &= 788.4\end{aligned}$$

	Grade1 軽症	Grade2 中等症	Grade3 重症	Grade4 生命を 脅かす	単位
好中球数減少	2000-1500	<1500-1000	<1000-500	<500	-

CTCAE v4.0より抜粋、一部改変

# 症例⑥の背景

- ゲムシタビン(GEM)+ティーエスワン(TS-1)療法【2投1休】施行中。



来院し、採血を行うのは基本的にGEM投与日のDAY8と15。

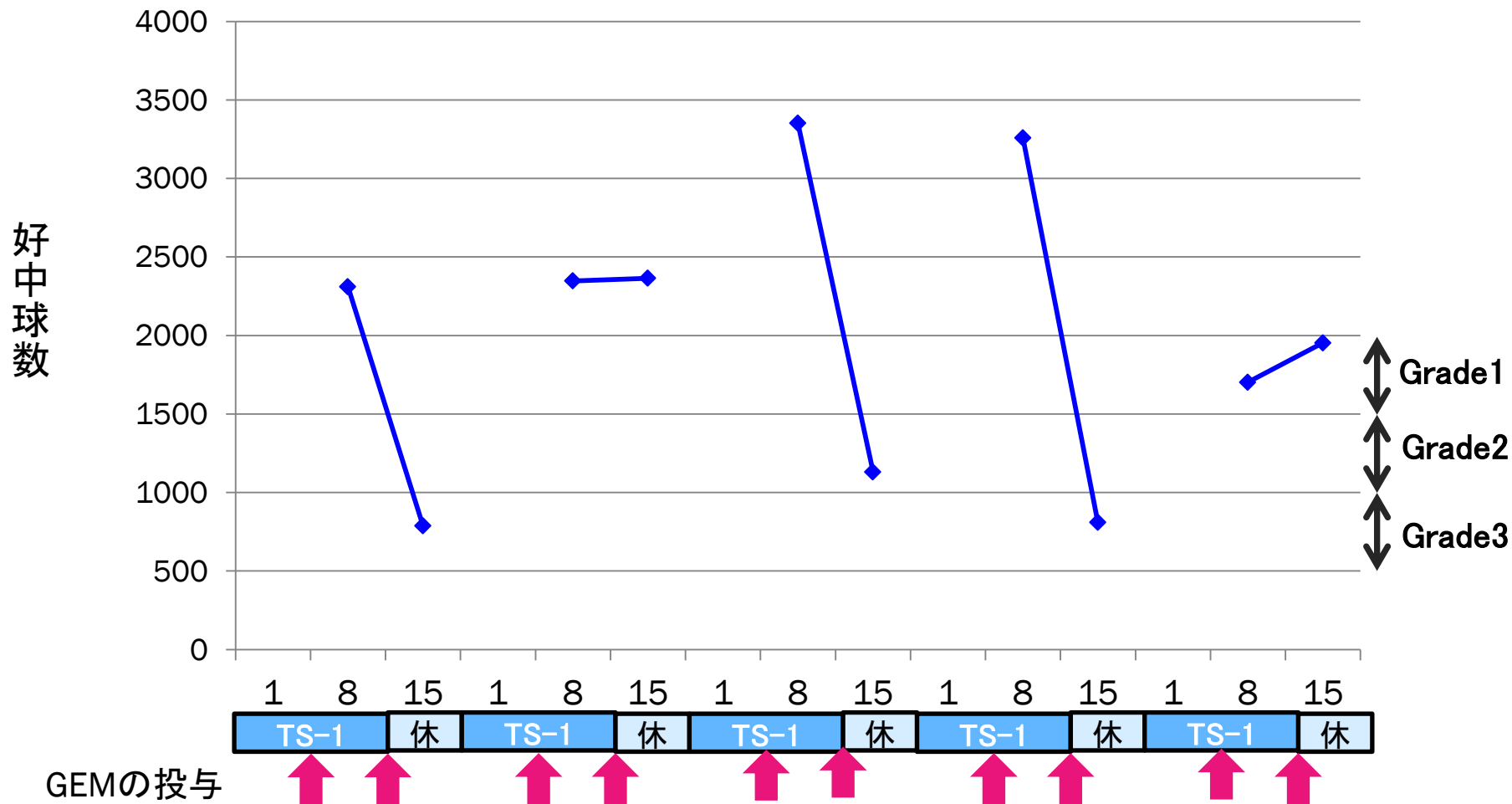
# 当院DI室の対応

TS-1を服用するのは1週間後からであるが、Grade3の好中球減少があり、次回のTS-1服用開始前に採血はないので医師に疑義照会。

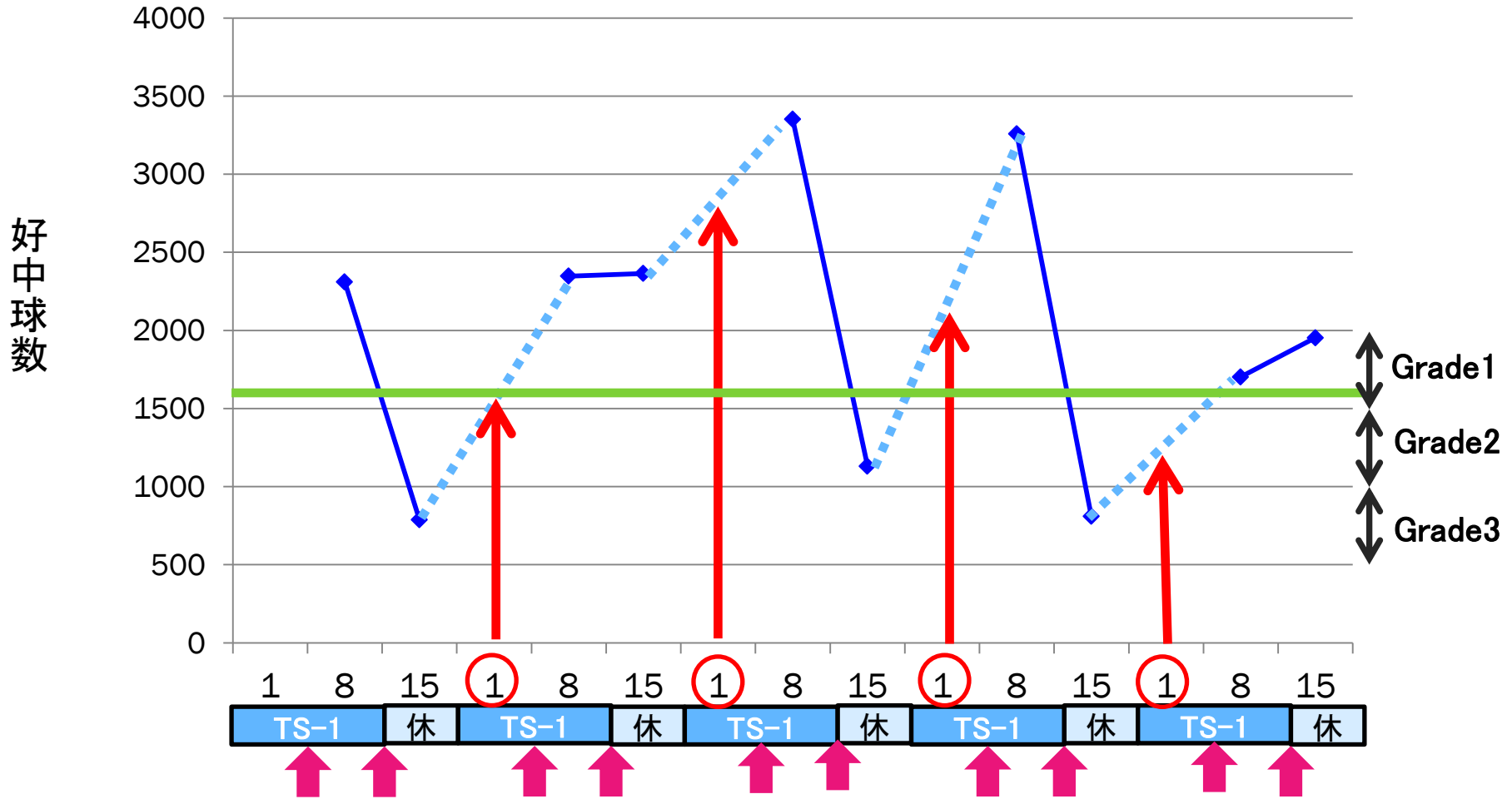


好中球減少がありGEMの投与は中止している。あと1週間もあれば好中球は上昇すると思うので調剤をお願いします。との回答。

# 好中球数の推移



# 好中球数の推移



好中球はDAY15に低下するが、DAY1の予測値はほぼ1500以上に上昇している。

# 骨髄抑制によって変化する検査値

---

- WBC(SEG,ST)減少
  - 感染を起こしやすくなる。最低値は1～2週目
- PLT減少
  - 出血しやすく、止血しにくい状態になる。最低値は2～3週後
- HGB減少
  - 貧血が出現する。数週～数ヶ月後に出現

# CPK

Creatine Phosphokinase  
クレアチンホスホキナーゼ

---



# CPKとは？

- 骨格筋や心筋の崩壊を反映して上昇する酵素
- 当院基準範囲：男性 62～287U/L  
女性 45～163U/L

	Grade1 軽症	Grade2 中等症	Grade3 重症	Grade4 生命を脅かす
男性	287-717	718-1435	1436-2870	>2870
女性	163-407	408-815	816-1630	>1630

CTCAE version4.0より一部改変



# 症例⑦

70代 男性 内科 2014/10/30  
リバロOD錠2mg 1T  
分1 朝(食後30分) 60日分  
ベザトールSR錠200mg 2T  
分2 朝・夕(食後30分) 60日分

## ●検査値情報(固定検査値より抜粋)

CRE	1.00	(2014/10/30)
eGFR	57.1	(2014/10/30)
Cys-C	***	(2014/10/30)
CPK	225	(2014/10/30)

## ●特に注意が必要な薬剤

ベザトールSR錠200mg 腎機能 [eGFR,CRE,Cys-C]

# 保険薬局より

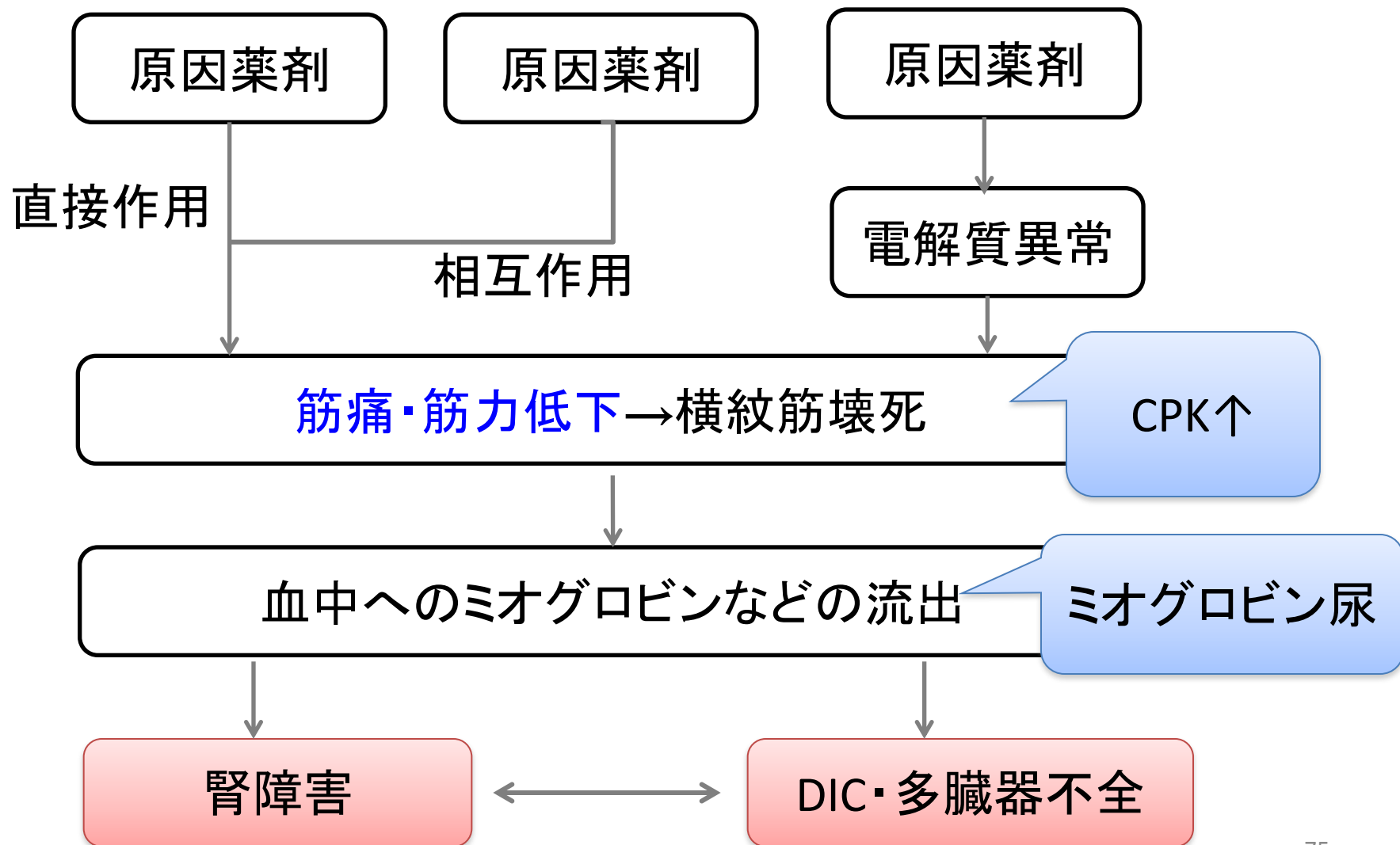
リバロ錠を服用している患者さんにベザトールSRが追加になった。原則併用禁忌なので確認してほしい。

## ●ベザトールSR錠の添付文書より

### 【原則禁忌】

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。[横紋筋融解症があらわれやすい。]

# 薬剤性横紋筋融解症とは？



# 横紋筋融解症を起こしやすい医薬品

- HMG-CoA還元酵素阻害薬
- フィブラート系高脂血症治療薬
- ニューキノロン系抗生物質（投与初期に起きやすい）
- 抗精神病薬、抗パーキンソン病治療薬
- 麻酔薬、筋弛緩剤
- 低カリウム血症などの電解質異常をきたす医薬品

# 早期発見のポイント

## ➤ 自覚症状

筋肉の痛み、手足のしびれ、尿の色が赤褐色になる、手足に力が入らない、全身がだるい

## ➤ 臨床検査値

CPK上昇

腎機能障害

AST、ALT、LDHの上昇



ミオグロビン尿

# 当院DI室の対応

リバロ錠とベザトールSR錠は腎機能障害がある場合は原則併用禁忌⇒腎機能は現在のところ問題なし。医師への疑義照会はせず。



念のため、横紋筋融解症の初期症状を患者さんに説明していただき、万が一何か症状がみられた場合はすぐに病院へ連絡していただく。

# まとめ

- 今回、いくつかの処方例をもとに肝機能、血算、CPKに基づいた実践的な処方鑑査方法を紹介した。
- 検査値の確認と共に患者の症状の有無を確認すること、副作用の初期症状を患者に説明し、早期発見をめざすことが重要。

# 是非お問い合わせ下さい!

➤ 平日8:30～17:15

医薬品情報室(043-226-2477)

➤ それ以外の時間帯

千葉大代表番号(043-222-7171)

薬剤部当直にまわしてもらって下さい





# 参考資料

- ・異常値の出るメカニズム第6版（医学書院）



- ・医師・薬剤師のための医薬品副作用ハンドブック  
（日本臨牀社）



- ・厚生労働省HP 重篤副作用疾患別対応マニュアル