

検査値の利用に関する研修資料

肝機能・その他の検査値 編

千葉大学医学部附属病院薬剤部
山崎香織

2025年3月13日 掲載

千葉大学病院では

院外処方箋に 検査値表記開始



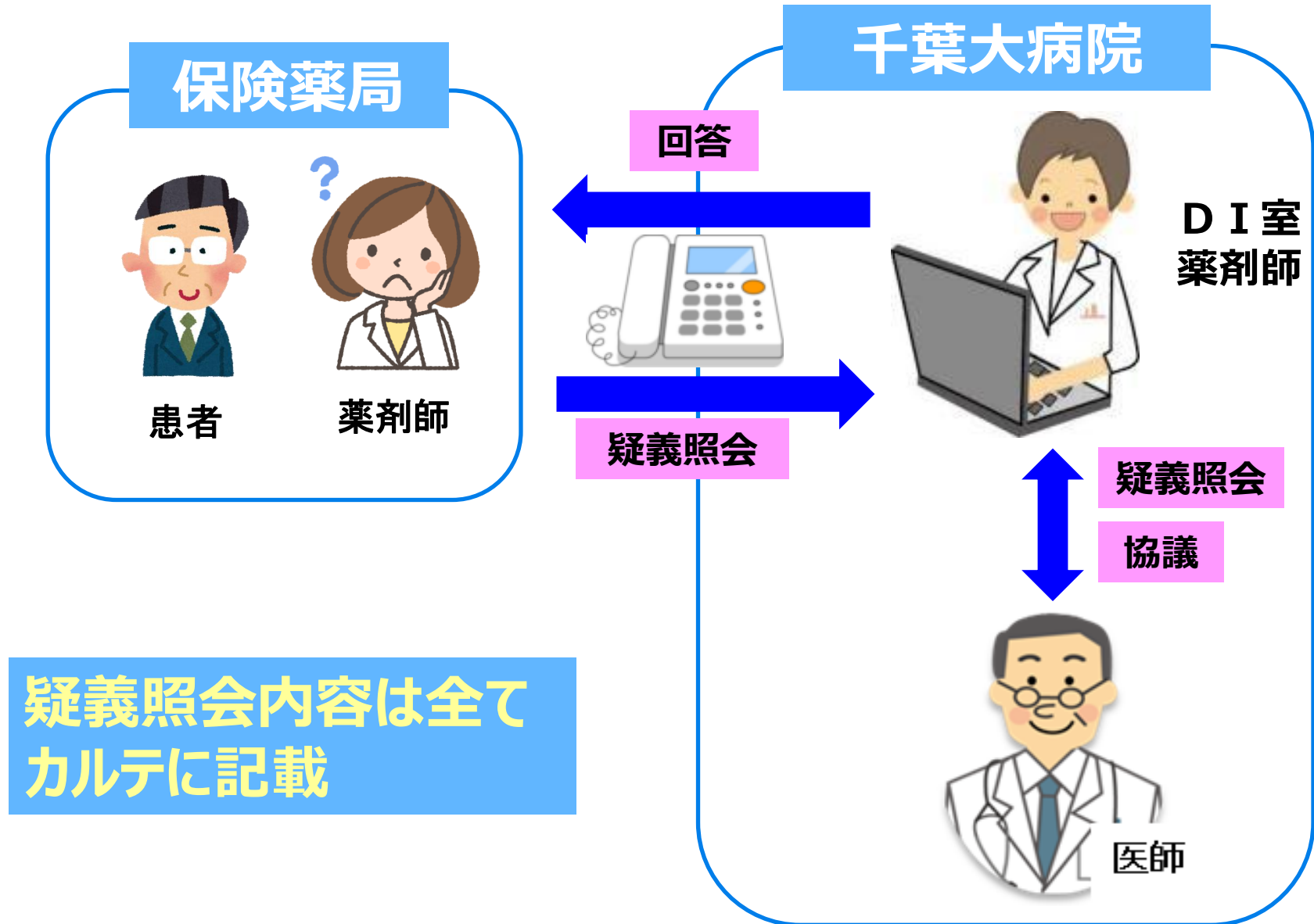
2014年より

当院の特徴

- ① 医薬品**ごと**に検査値を表記
- ② 疑義照会**窓口**を**DI室**としている

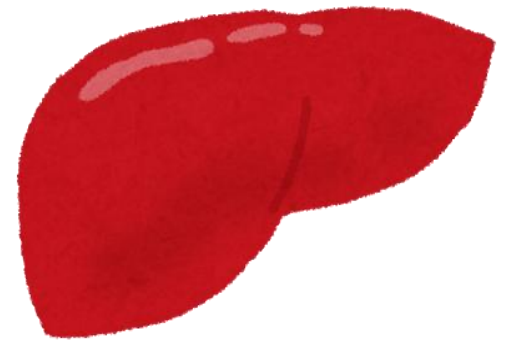


当院の疑義照会の流れ



肝臓の主な働き

- 物質の代謝、排泄
- 胆汁の生成
- 蛋白の合成、栄養の貯蔵



肝機能を確認する目的

- ① **肝機能低下** 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 薬の副作用で**薬物性肝障害**が起きる場合

確認する検査値が異なるので注意が必要

私が昔よくしていた疑義照会

ASTが315と高く、**肝障害**があります。
〇〇は重篤な**肝障害**のある患者さんに禁忌なので確認したいです。

問題点

- いつから高いのか？
 - 〇〇を始める前から？薬を服用し始めてから？
- 薬物性肝障害について確認したいのか、肝機能低下について聞きたいのか疑義照会の意図が曖昧

肝障害

という言葉

薬の副作用でAST、ALT等の肝逸脱酵素が上昇
(薬物性肝障害)



肝機能低下・・・薬物の代謝・排泄の低下



肝逸脱酵素が上昇しただけでは
肝機能低下があるとは言えない。

腎臓

	腎機能低下 (腎クリアランス の低下)	薬の副作用による 腎障害
検査値	CRE、CCR、シスタチンCなど	

肝臓

	肝機能低下 (肝クリアランス の低下)	薬物性肝障害
検査値	Child-Pugh分類	AST、ALT、ALPなど

CRE:creatinine、CCR: creatinine clearance、ALP : alkaline phosphatase

①肝機能低下

肝機能低下を反映する検査項目

- ① 合成能障害を反映 (Alb、T-Cho、ChE)
- ② 外因系凝固因子活性の低下を反映 (PT)
- ③ 代謝・排泄障害を反映 (T-Bil、NH₃)
- ④ その他 (分岐鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸比 ; Fischer 比)

肝機能低下の重症度判定 Child-Pugh分類

Alb:albumin、T-Cho:cholesterol total、ChE:cholinesterase、
PT : prothrombin time、T-Bil:bilirubin total、NH₃ : ammonia

Child-Pugh分類

- 肝臓疾患（肝硬変、肝臓がん等）の重症度および予後を評価するためのスコアリングシステム。
- 肝予備能の指標となることから、肝機能が低下している患者へ薬物療法を行う際の、肝機能の評価としても用いられる。
- 肝クリアランスや薬物の薬力学を反映していないという問題点もあることに留意する。

Child-Pugh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

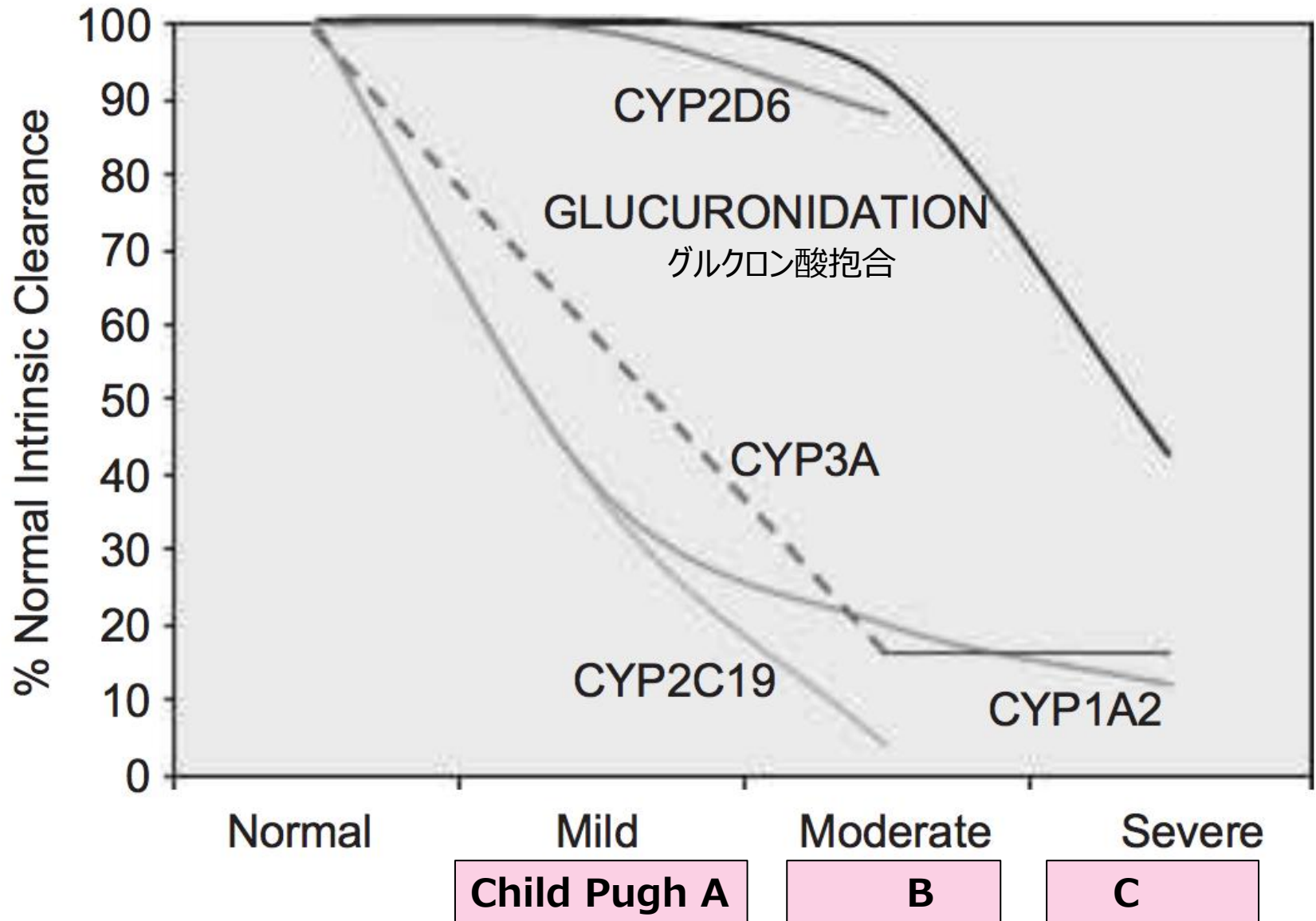
A : 5~6（軽度）、B : 7~9（中等度）、C : 10~15（重度）

薬局でもできる 肝性脳症、腹水の有無のヒント

	よく使用される薬剤	症状
肝性脳症	肝不全用経腸栄養剤 リファキシミン ラクツロース カナマイシン（適応外）	異常行動 傾眠 せん妄 羽ばたき振戦
腹水	利尿剤	おなかが張って苦しい

Child Pugh分類別酵素活性

肝固有クリアランス



肝機能低下時の至適投与量

- 2003年にアメリカ食品医薬品局（FDA）が「親化合物あるいは代謝産物の20%以上が肝臓から排泄させる薬物に関して**Child-Pugh分類に基づいた用量調節**の情報提供」を推奨した。
- 日本でも「用法・用量に関連する使用上の注意」の欄にChild-Pugh分類に基づいた用量が記載される医薬品が増えている。

(例) コハク酸ソリフェナシンの添付文書

➤ 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……。

②薬物性肝障害

薬物性肝障害を反映する検査項目

- AST、ALT
- LDH
- ALP
- γ -GTPなど

薬物性肝障害の重症度の判定

CTCAE : 有害事象共通用語規準

ASTとALTについて 1

- AST、ALTはいずれもトランスアミナーゼとよばれる酵素で、アミノ酸をつくる働きをしている。
- トランスアミナーゼは肝細胞中に圧倒的に多く存在しているため、主に肝細胞傷害で血中に逸脱し、酵素活性が上昇する。このため肝機能検査と呼ばれ、広く使用されている。
- しかし、正確には肝臓の機能ではなく、肝細胞の傷害の有無を推定する検査であることに注意。

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

ASTとALTについて 2

- ASTとALTの違いは由来する臓器の違いにある。
- AST**は、肝臓のみならず心筋、骨格筋、赤血球などにも広く存在する。
- ALT**は、主に肝臓に存在する。
- ASTが圧倒的に優位**に高値を示す場合は、心筋障害、骨格筋障害、溶血性疾患など**肝臓以外の病態**が考えられる。

ASTとALTについて 3

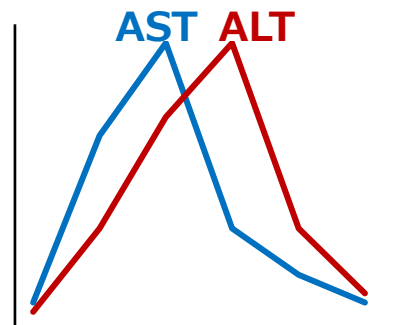
- 血中半減期は、AST 5～20時間、ALT 40～50時間であり、AST優位の上昇であれば**急性期**と判断でき、ALT優位であれば**急性期は過ぎている**と判断できる。

AST > ALT

急性肝炎(急性期)
肝硬変
肝細胞癌
アルコール性肝障害

AST < ALT

急性肝炎(回復期)
慢性肝炎
脂肪肝



副作用の重症度分類

Common Terminology Criteria for Adverse Events

(**CTCAE** : 有害事象共通用語規準)

Grade1 : 軽症 : 治療を要さない

Grade2 : 中等症 : 非侵襲的治療を要する

Grade3 : 重症 : 入院を要する

Grade4 : 生命を脅かす

Grade5 : 死亡

(CTCAE v5.0)

CTCAE ver.5.0

	Grade1 軽症	Grade2 中等症	Grade3 重症	Grade4 生命を脅かす
AST	BLが基準範囲内の場合 > ULN-3.0×ULN; BLが異常値の場合 > 1.5-3.0×BL	BLが基準範囲内の場合 > 3.0-5.0×ULN; BLが異常値の場合 > 3.0-5.0×BL	BLが基準範囲内の場合 > 5.0-20.0×ULN; BLが異常値の場合 > 5.0-20.0×BL	BLが基準範囲内の場合 > 20.0×ULN; BLが異常値の場合 > 20.0×BL
ALT	BLが基準範囲内の場合 > ULN-3.0×ULN; BLが異常値の場合 > 1.5-3.0×BL	BLが基準範囲内の場合 > 3.0-5.0×ULN; BLが異常値の場合 > 3.0-5.0×BL	BLが基準範囲内の場合 > 5.0-20.0×ULN; BLが異常値の場合 > 5.0-20.0×BL	BLが基準範囲内の場合 > 20.0×ULN; BLが異常値の場合 > 20.0×BL
ALP	BLが基準範囲内の場合 > ULN-2.5×ULN; BLが異常値の場合 > 2.0-2.5×BL	BLが基準範囲内の場合 > 2.5-5.0×ULN; BLが異常値の場合 > 2.5-5.0×BL	BLが基準範囲内の場合 > 5.0-20.0×ULN; BLが異常値の場合 > 5.0-20.0×BL	BLが基準範囲内の場合 > 20.0×ULN; BLが異常値の場合 > 20.0×BL
T-BIL	BLが基準範囲内の場合 > ULN-1.5×ULN; BLが異常値の場合 > 1.0-1.5×BL	BLが基準範囲内の場合 > 1.5-3.0×ULN; BLが異常値の場合 > 1.5-3.0×BL	BLが基準範囲内の場合 > 3.0-10.0×ULN; BLが異常値の場合 > 3.0-10.0×BL	BLが基準範囲内の場合 > 10.0×ULN; BLが異常値の場合 > 10.0×BL

ULN : (施設) 基準範囲上限

BL : ベースライン

薬物性肝障害の種類

	肝細胞 障害型	胆汁 うっ滞型	混合型
検査値	$ALT > 2N + ALP \leq N$ または $ALT\text{比}/ALP\text{比} \geq 5$	$ALT \leq N + ALP > 2N$ または $ALT\text{比}/ALP\text{比} \leq 2$	$ALT > 2N + ALP > N$ かつ $2 < ALT\text{比}/ALP\text{比} < 5$
薬物 療法	グリチルリチン製剤 ウルソデオキシコール酸 など	ウルソデオキシコール酸 アミノエチルスルホン酸 など	

N：正常上限

$ALT\text{比} = ALT\text{値}/N$ 、 $ALP\text{比} = ALP\text{値}/N$

重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬物性肝障害」より

(例) アビラテロン酢酸エステル

【禁忌】

重度の肝機能障害患者 (Child-PughスコアC)

〔「薬物動態」の項参照〕

【薬物動態】



肝機能低下

肝機能障害患者

肝機能正常被験者と比較した際の血漿中アビラテロンのAUCは、

軽度 (Child-Pughスコア A) : 11%増加*¹

中等度 (Child-Pughスコア B) : 260%増加*¹

重度 (Child-Pughスコア C) : 597%増加*²

*¹ : 本剤1000mgを単回経口投与

*² : アビラテロン酢酸エステル懸濁液125mg (錠剤62.5mgに相当) を単回経口投与したとき、肝機能正常被験者〔懸濁液2000mg (錠剤1000mgに相当) と比較して、用量で規格化

(例) アビラテロン酢酸エステル

【用法用量】

本剤投与中に肝機能検査値の上昇が認められた場合は、以下の基準を参考に、休薬、減量又は中止すること。

検査項目	用法・用量変更の目安
ALT, AST値> 施設正常値上限の5倍 又は ビリルビン値> 施設正常値上限の3倍	検査値が投与前値若しくはALT, AST値が施設正常値上限の2.5倍以下かつビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は750mgに減量して投与を再開する。・・・(つづく)
ALT, AST値> 施設正常値上限の20倍 又は ビリルビン値> 施設正常値上限の10倍	投与を中止する。

薬物性肝障害

肝機能の処方鑑査のポイント

その薬は肝機能低下に注意が必要なのか、薬物性肝障害に注意が必要なのかを見極める

肝機能低下の有無

→ Child-Pugh分類で評価

薬物性肝障害の有無

→ 検査値の推移を確認。CTCAE ver.5.0でgradeを確認

症例

症例 75歳 男性 内科

処方日：12/2（仮の日付）

フェブキソスタット錠20mg	1回 1 T
1日1回 朝（食後30分）	30日分
イソロイシン・ロイシン・バリン顆粒	1回 1 包
1日3回 朝昼夕（食後30分）	30日分

● 検査値情報（固定検査値より抜粋）

AST	170H	(12/2)
ALT	102H	(12/2)
ALP	199	(12/2)
T-BIL	1.5H	(12/2)

保険薬局より疑義照会

「AST、ALTが高値です。

フェブキソスタット錠は肝障害のある方に慎重投与となっているので確認してほしい。」

●フェブキソスタット錠の添付文書より

【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。〕

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。

肝機能正常群（11例）との比較。

軽度肝機能低下群（Child-Pugh A）

C_{max} 及び $AUC_{0,24hr}$ は、それぞれ**24及び30%上昇。**

中等度肝機能低下群（Child-Pugh B）

C_{max} 及び $AUC_{0,24hr}$ はそれぞれ**53%及び55%上昇。**

【重大な副作用】

1. 肝機能障害（頻度不明）：**AST, ALT等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある**ので、本剤投与中は定期的に検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

考えるステップ

フェブキソスタットは、

- **肝機能低下**患者に投与した場合、AUCが上昇する
→ Child-Pugh分類を用いた肝機能低下の有無の確認
- **薬物性肝障害**の可能性
→ 投与開始前後での検査値の推移の確認

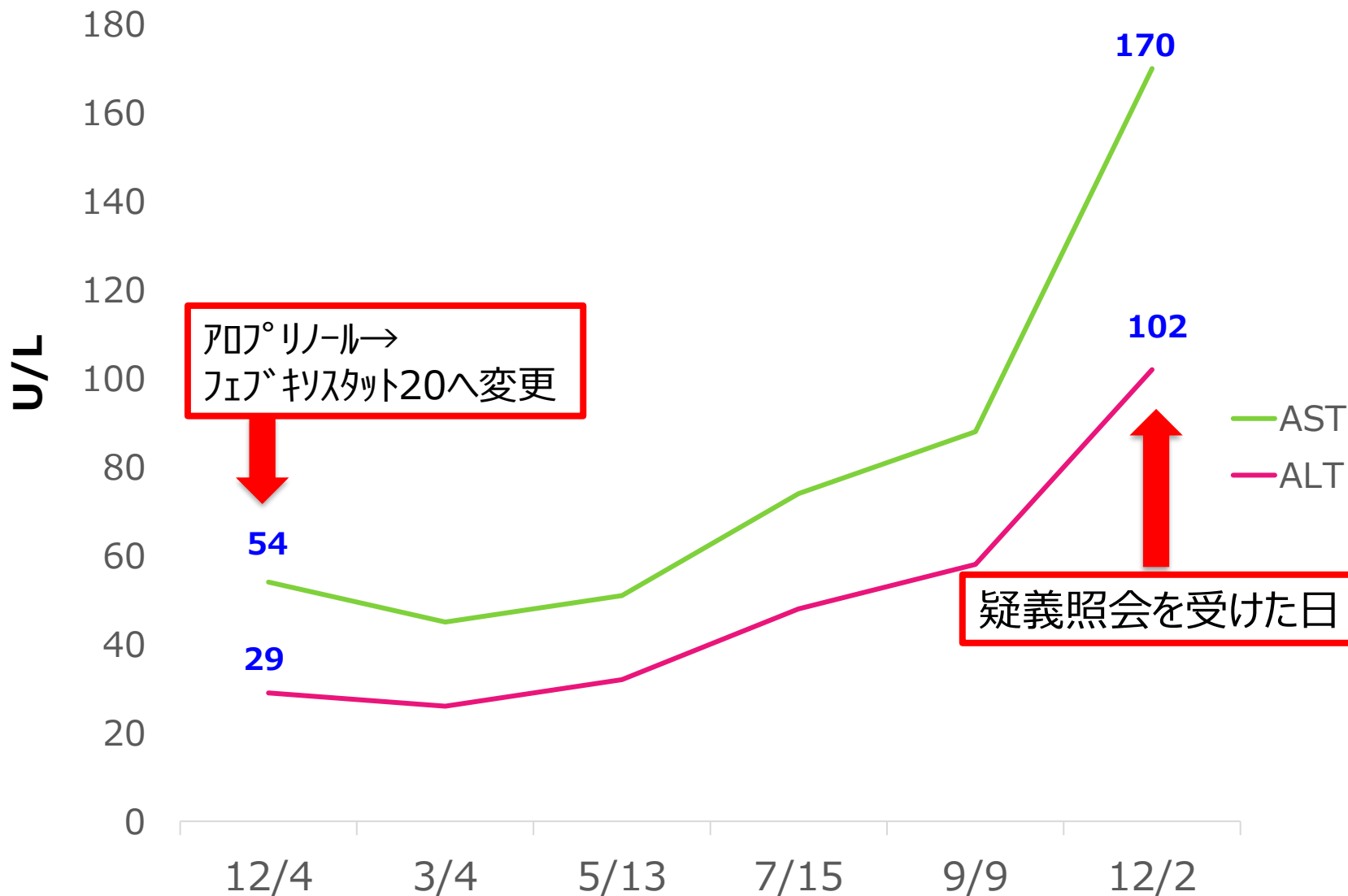
Child-Pugh分類

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 (秒)	<4	4~6	>6
国際標準化比率 (INR)	>70	40~70	<40
INR	<1.7	1.7~2.3	>2.3

フェブキソスタットの
AUCが30%程度
上昇する可能性あり

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

フェブキソスタット開始後のAST、ALTの推移



CTCAE ver.5.0

	Grade1 軽症	Grade2 中等症	Grade3 重症	Grade4 生命を脅かす
AST	BLが基準範囲内の場合 > ULN-3.0×ULN; BLが異常値の場合 > 1.5-3.0×BL	BLが基準範囲内の場合 > 3.0-5.0×ULN; BLが異常値の場合 > 3.0-5.0×BL	BLが基準範囲内の場合 > 5.0-20.0×ULN; BLが異常値の場合 > 5.0-20.0×BL	BLが基準範囲内の場合 > 20.0×ULN; BLが異常値の場合 > 20.0×BL
ALT	BLが基準範囲内の場合 > ULN-3.0×ULN; BLが異常値の場合 > 1.5-3.0×BL	BLが基準範囲内の場合 > 3.0-5.0×ULN; BLが異常値の場合 > 3.0-5.0×BL	BLが基準範囲内の場合 > 5.0-20.0×ULN; BLが異常値の場合 > 5.0-20.0×BL	BLが基準範囲内の場合 > 20.0×ULN; BLが異常値の場合 > 20.0×BL

BLの3.1倍

AST 54H→170H 【基準範囲：13-33 U/L】

ALT 29 →102H 【基準範囲：8-42 U/L】

ULNの2.4倍

医師への疑義紹介



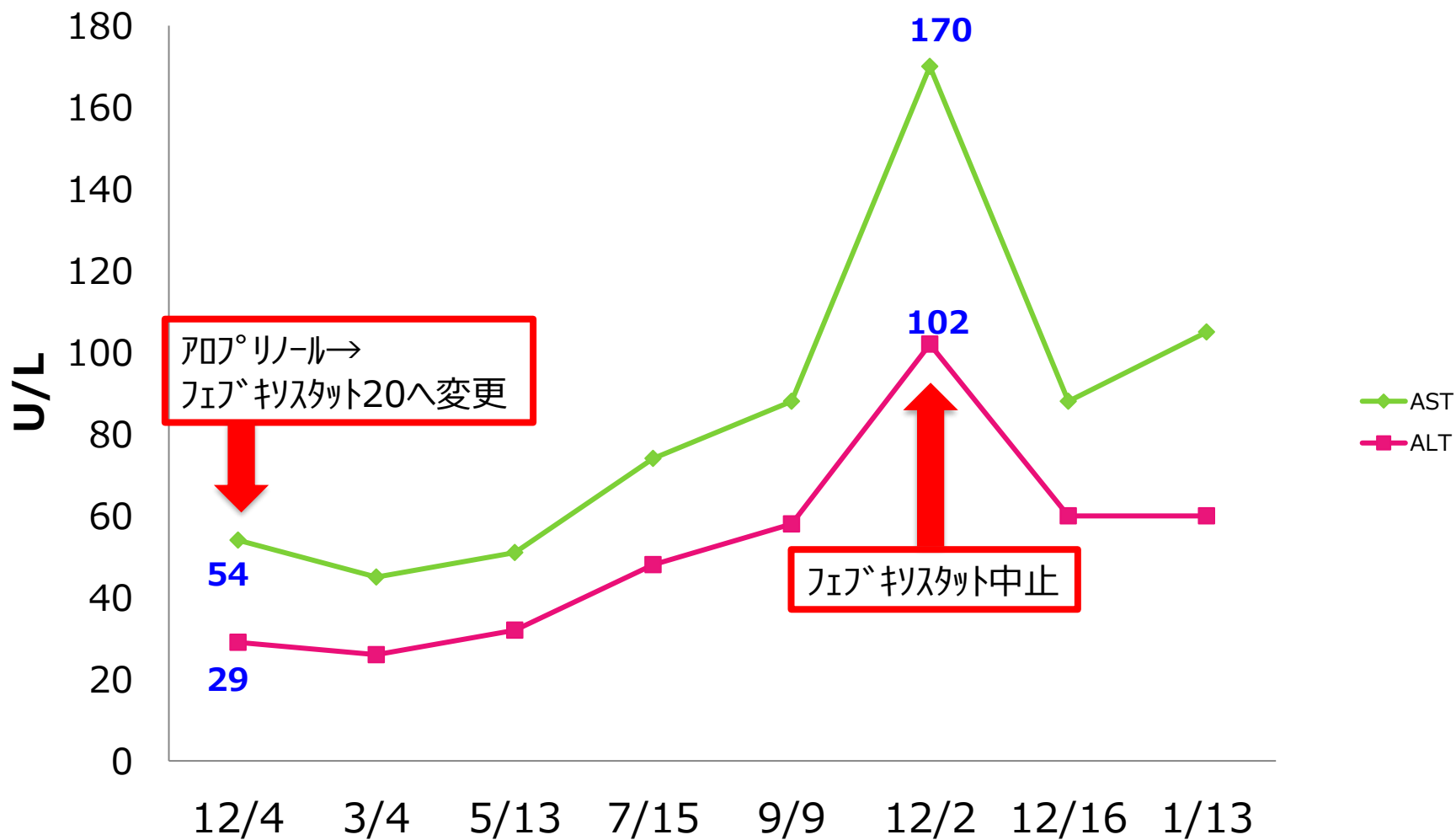
フェブキソスタット開始後、ASTがGrade2、ALTがGrade1の上昇があり、値は上昇傾向です。フェブキソスタットによる薬物性肝障害の可能性があります。



尿酸値は6.9mg/dL [基準範囲：7.0以下]と基準範囲内。

フェブキソスタットによる薬物性肝障害の可能性があるため、一旦フェブキソスタットは中止します。

フェブキソスタット中止後のAST、ALTの推移



その後

- フェブキソスタットを中止することで薬物性肝障害は改善したが、尿酸値は上昇した。

薬剤師が疑義照会をする目的

薬物治療の
有効性と安全性の確保

尿酸値のモニターなどのフォローが必要。

もし、フェブキソスタット中止が困難な場合は・・・

薬物性肝障害の種類

	肝細胞 障害型	胆汁 うっ滞型	混合型
検査値	$ALT > 2N + ALP \leq N$ または $ALT\text{比}/ALP\text{比} \geq 5$	$ALT \leq N + ALP > 2N$ または $ALT\text{比}/ALP\text{比} \leq 2$	$ALT > 2N + ALP > N$ かつ $2 < ALT\text{比}/ALP\text{比} < 5$
薬物 療法	グリチルリチン製剤 ウルソデオキシコール酸	ウルソデオキシコール酸 アミノエチルスルホン酸	

ALT : **102**【基準範囲 8-**42** U/L】

ALP : **199**【基準範囲 115-**359** U/L】

N : 正常上限

ALT比 = ALT値/N、ALP比 = ALP値/N

重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬物性肝障害」より

本症例のポイント

肝機能低下

を確認する場合



Child Pugh分類

薬物性肝障害

を確認する場合



薬剤の投与前後のAST、
ALT、ALP等の推移を確認



CTCAE ver.5.0で
Gradeを確認



必要に応じて

薬物性肝障害のタイプを確認
(ALT、ALPの値から)
薬物性肝障害に対して
薬物治療を行う。

症例 70代 男性 外科

処方日：12/1（仮の日付）

アビラテロン酢酸エステル錠250mg 1回4T

1日1回 朝（食前1時間）

7日分

●検査値情報（固定検査値より抜粋）

AST **35 H** (12/1)

ALT 8 (12/1)

ALP **2595 H** (12/1)

T-BIL 0.6 (12/1)

●特に注意が必要な薬剤

アビラテロン酢酸エステル錠250mg 肝機能 [AST、ALT、ALP、T-BIL]

保険薬局より

「ALPが高値を示しています。
アビラテロン酢酸エステル錠は減量しなくてもよい
ですか？」

●アビラテロン酢酸エステル錠の添付文書

【禁忌】

2. 重度の肝機能障害患者（Child－PughスコアC）

【用法用量に関連する使用上の注意】

3. 本剤投与中に肝機能検査値の上昇が認められた場合は、以下の基準を参考に、休薬、減量又は中止すること。

Child-Pugh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)

アビラテロン酢酸エステル錠の 減量・中止基準

検査項目	用法・用量変更の目安
ALT, AST値＞施設正常値 上限の5倍 又は ビリルビン値＞施設正常値上限 の3倍	検査値が投与前値若しくはALT, AST値が施設正常 値上限の2.5倍以下かつビリルビン値が施設正常値上 限の1.5倍以下に回復するまで休薬する。回復後は 750m g に減量して投与を再開する。 肝機能検査値異常が再発した場合、検査値が投与前 値若しくはALT, AST値が施設正常値上限の2.5倍以 下かつビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍以下に回 復するまで休薬する。回復後は500m g に減量して投 与を再開する。検査値が再度悪化した場合は投与を中 止する。
ALT, AST値＞施設正常値 上限の20倍 又は ビリルビン値＞施設正常値上限 の10倍	投与を中止する。

検査値の推移

11/6-アビラテロン
酢酸エステル開始

	基準範囲	10/29	11/20	11/23	12/1
AST	13-33	27	36H	23	35H
ALT	8-42	8	7	7	8
T-BIL	0.2-1.2	0.8	0.6	0.8	0.6
ALP	115-359	2419H	2281H	1978H	2595H

アビラテロン酢酸エステル開始前より

ALPは高値を示している。

減量・中止基準に定められてるAST、ALT、T-BILの値は
減量・中止基準には該当していない。

ALPが高値の原因

肝疾患、胆道系疾患、**骨疾患（ALP3）**、
甲状腺機能亢進症、慢性腎不全など

ALP増加時は、

①**肝障害**、②**骨転移増悪**、③**ALPフレア**
を考える

カルテ参照したところ…

前立腺癌、多発骨転移
腰痛増強

ALPアイソザイム

アイソザイム	基準範囲 (%)	由来臓器	上昇する疾患
ALP1型	0	肝（高分子型）	胆管閉塞、肝内毛細胆管障害
ALP2型	36-74	肝	胆汁うっ滞、急性肝炎、慢性肝疾患
ALP3型	25-59	骨	成長期、甲状腺機能亢進症、骨折、骨軟化症、骨肉腫
ALP4型	0	胎盤、がん	妊娠末期、生殖器腫瘍
ALP5型	0-16	小腸	血液型O型・B型（高脂肪摂取後）、肝硬変、糖尿病
ALP6型	0	免疫グロブリン結合型	潰瘍性大腸炎の極期

医師への疑義照会

アビラテロン酢酸エステル錠の
減量・中止基準に定められてるAST、ALT、T-BIL
の値は基準にあてはまるものはなし。



アビラテロン酢酸エステル錠による
肝障害の可能性は低い。
医師には疑義照会はせず、継続となった。

本症例のポイント

- ALPは肝障害以外の原因でも上昇する可能性がある。
- 薬物性肝障害を疑う場合は、AST、ALTなど他の肝逸脱酵素の推移も確認する。

症例 70代 女性 内科

フェノフィブラート80mg

1回2錠

処方日：10/6（仮の日付）

1日1回 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）

<フェノフィブラート錠80mg>

腎機能(eGFR,CRE,Cys-C)

ベザフィブラートで皮疹が発現したため、次の選択肢としてフェノフィブラート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）

<フェノフィブラート錠80mg> 腎機能(eGFR,CRE,Cys-C)

フェノフィブラート錠の添付文書

「**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）

リピディル錠添付文書より

●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）

<フェノフィブラート錠80mg>

腎機能(eGFR,CRE,Cys-C)

フェノフィブラート錠添付文書

「**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。

リピディル錠添付文書より

70代 女性 内科 2016/10/6

フェノフィブラー錠80mg
1日1回 朝(食後30分)

1回2錠
63日分

フェノフィブラート錠 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.

医師への疑義照会



今回から、フェノフィブラートが開始になりましたが2ヶ月分処方されています。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ます。処方の日数を1ヶ月分に変更した方が良いのか確認したいです。



そうだったんですね。
処方の日数を1ヶ月分にして、予約を変更します。
患者さんに説明をお願いします。

本症例のポイント

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

チアマゾール錠

「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」

ベンズブロロン錠

「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」



フロセミド錠20mg	1回1T 朝	14日分
トルバプタン錠7.5mg	1回1T 朝	14日分
アセトアミノフェン錠200mg	1回2T 発熱時	5回分

●固定検査値

eGFR	82.7	(4/6)	WBC	7.7	(4/6)
CRE	0.71	(4/6)	SEG	51.3	(4/6)
シタチンC	***	()	ST.	***	()
AST	109 H	(4/6)	HGB	10.2 L	(4/6)
ALT	164 H	(4/6)	PLT	238	(4/6)
ALP	2030 H	(4/6)	CK	104	(4/6)
T-BIL	1.0	(4/6)	TSH	***	()
K	3.4 L	(4/6)	HbA1c	***	()

●医薬品別検査値

フロセミド錠40mg	K 3.4 L (4/6)
トルバプタン錠7.5mg	Na 141 (4/6)
アセトアミノフェン錠200mg	肝機能 (AST,ALT,ALP,T-BIL)
	肝機能 (AST,ALT,ALP,T-BIL)
	腎機能 (eGFR,CRE,シタチンC)

保険薬局より疑義照会



「肝酵素が高めの方にアセトアミノフェンが処方されています。腎機能は問題なさそうなので、NSAIDsへ変更はしなくてよいでしょうか。」

カルナール錠添付文書より

[警告]

1. 本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し，1日総量1500mgを超す高用量で長期投与する場合には，定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与すること。

[禁忌]

1. 重篤な肝障害のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕

新人薬剤師の心の中

フロセミドとトルバプ
タン7.5が処方されて
いるから**肝硬変**で腹水
が溜まっている患者な
のかな・・・

肝硬変の患者にアセ
トアミノフェンを使
うより、腎機能もい
いし、NSAIDsの方
がいいのかな

よし!医師
に疑義照会
してみよう



医師への疑義照会



肝酵素が上昇している方にアセトアミノフェンが頓用で処方されています。
腎機能は問題ないようですが、NSAIDsへ変更した方がよいでしょうか。

NSAIDsも重篤な肝障害がある患者には禁忌のはずです。この方は、肝硬変があるので、そういう方にはNSAIDsよりもアセトアミノフェンの方が安全に使用できる場合が多いんですよ。
量も減らしていますし、頓用にしているので処方はこのままでお願いします。



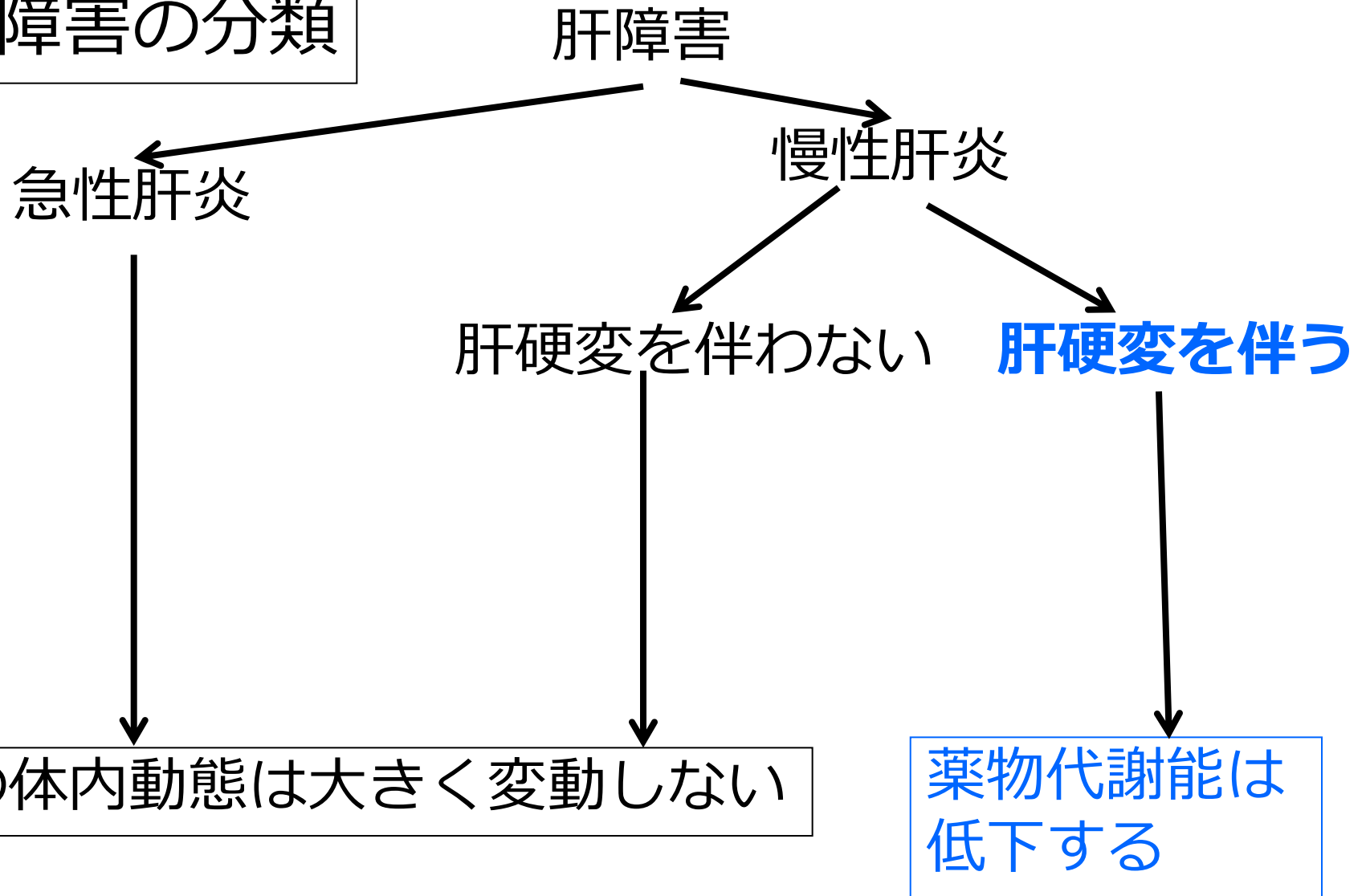
医師

禁忌の違い

アセトアミノフェン	ロキソプロフェン
1. 消化性潰瘍のある患者 2. 重篤な血液の異常のある患者 3. 重篤な肝障害のある患者 4. 重篤な腎障害のある患者 5. 重篤な心機能不全のある患者 6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 7. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者	1. 消化性潰瘍のある患者 2. 重篤な血液の異常のある患者 3. 重篤な肝障害のある患者 4. 重篤な腎障害のある患者 5. 重篤な心機能不全のある患者 6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 7. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者 8. 妊娠後期の女性

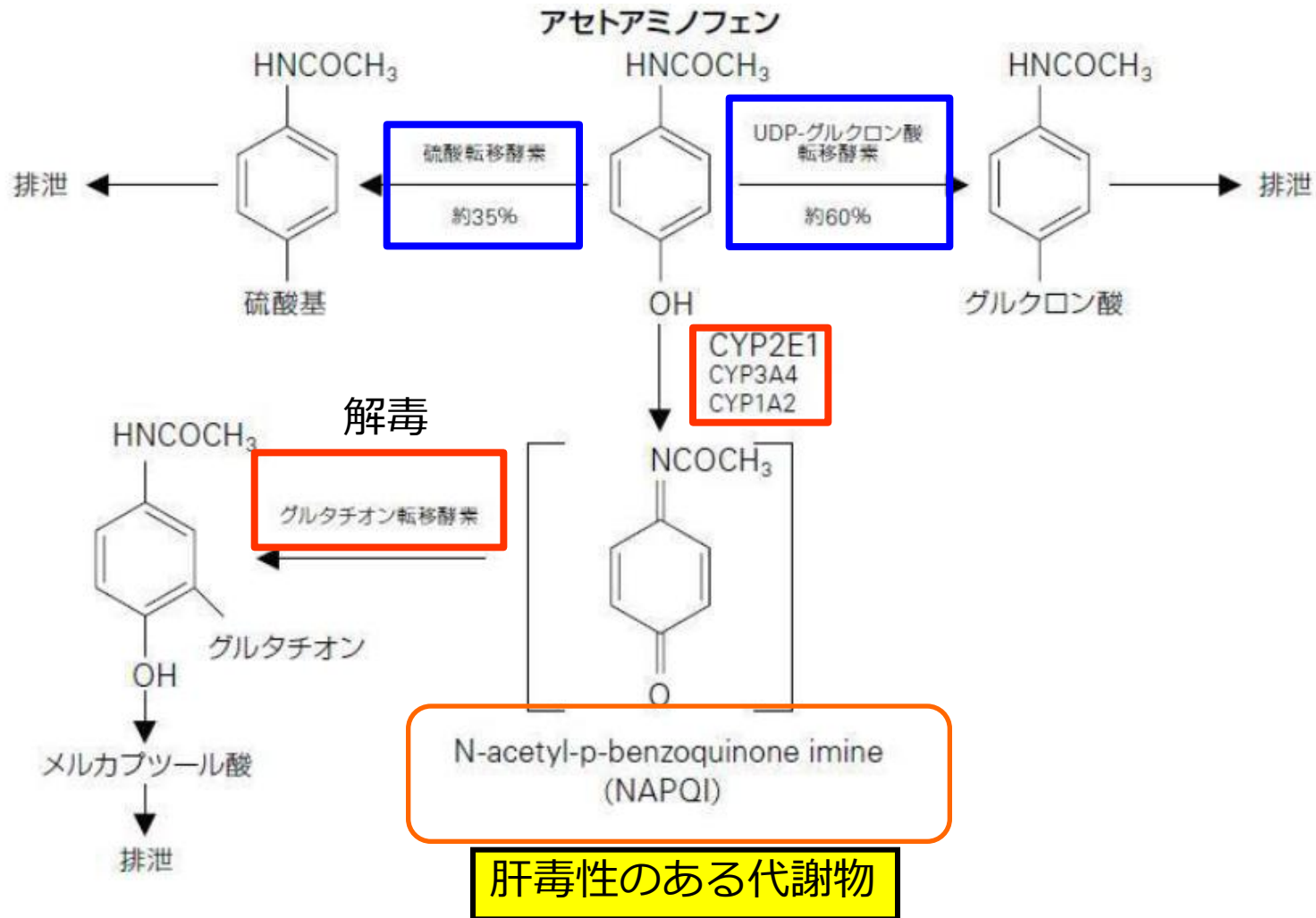
※二重取り消し線：2023年10月に添付文書が改訂となり、削除された

肝障害の分類



※本解説はこのケースについて述べる

アセトアミノフェンの代謝



肝疾患における薬物代謝酵素の変動

CYP1A2 ↓ ↓

CYP2A6 ↓

CYP2C9 ↓ ↓

CYP2C19 ↓ ↓

CYP2D6 ↓ ~ ≡

CYP2E1 ↓

CYP3A4 ↓

グルクロン酸抱合 ≡ ~ ↓

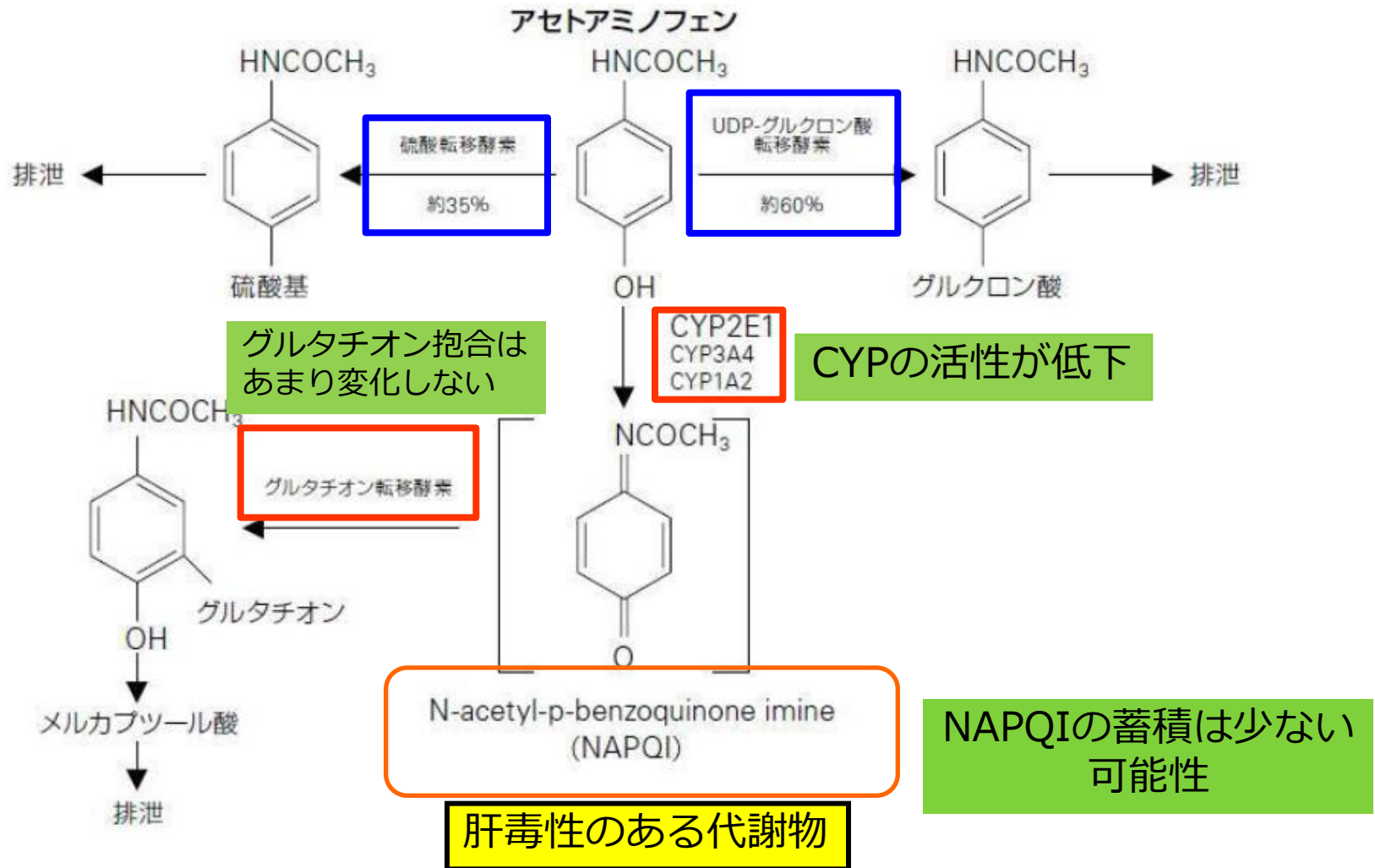
硫酸抱合 ≡

アセチル抱合 ≡ ~ ↓

グルタチオン抱合 ≡

アルコール酸化 ≡

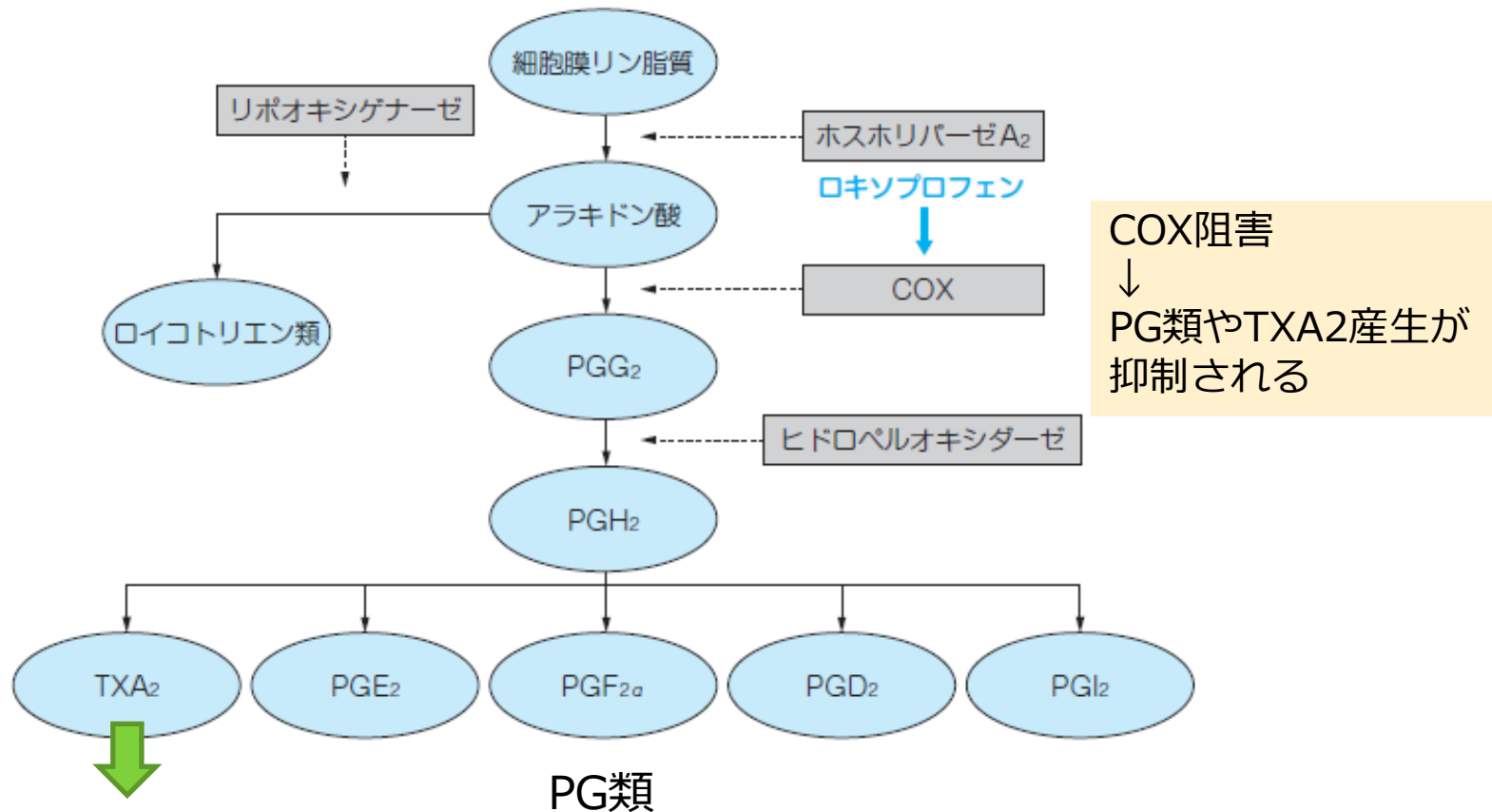
肝硬変の患者のアセトアミノフェンの代謝



カロナール錠インタビューフォームより

肝硬変患者にNSAIDsを使用する場合のデメリット

肝硬変患者：血小板減少が起きやすい



血小板に発現
血小板凝集などの重要な役割

胃粘膜、血液内皮に発現
胃粘膜保護、腎血流維持などの役割

肝硬変患者の鎮痛薬の安全な使用

The Safe Use of Analgesics in Patients with
Cirrhosis: A Narrative ReviewJiayi Ma, MD,^a Einar Stefán Björnsson, MD, PhD,^{b,c} Naga Chalasani, MD^a^aIndiana University School of Medicine and Indiana University Health, Indianapolis; ^bDepartment of Gastroenterology, Landspítali University Hospital, Reykjavik, Iceland; ^cFaculty of Medicine, University of Iceland, Reykjavik, Iceland.肝硬変患者に対する痛み止め

- アセトアミノフェンが望ましい
 - 急性疼痛：3-4g/日
 - 慢性疼痛（14日以上）：2g/日
 - アルコールは避ける
- Nsaidsは避けるべき
 - 急性腎障害のリスク上昇
 - 利尿薬への反応が鈍りナトリウム排泄が低下し、腹水増加
 - 上部消化管出血の上昇
 - 門脈圧亢進性出血のリスク上昇

禁忌使用を推奨するものではありません

この症例の反省点

トルバプタン7.5mgとフロセミドが消化器内科（肝外）から処方されている



肝硬変がある患者と予測できる

肝機能が悪いという理由だけで安易にNSAIDsを勧めてしまった

アセトアミノフェンもNSAIDsも重篤な肝障害には禁忌



肝硬変患者の痛み止めはアセトアミノフェンの方が安全性が高い場合もある

禁忌使用を推奨するものではありません

50代女性

- 病名：子宮体癌
- 化学療法レジメン：レンバチニブ+ペンブロリズマブ

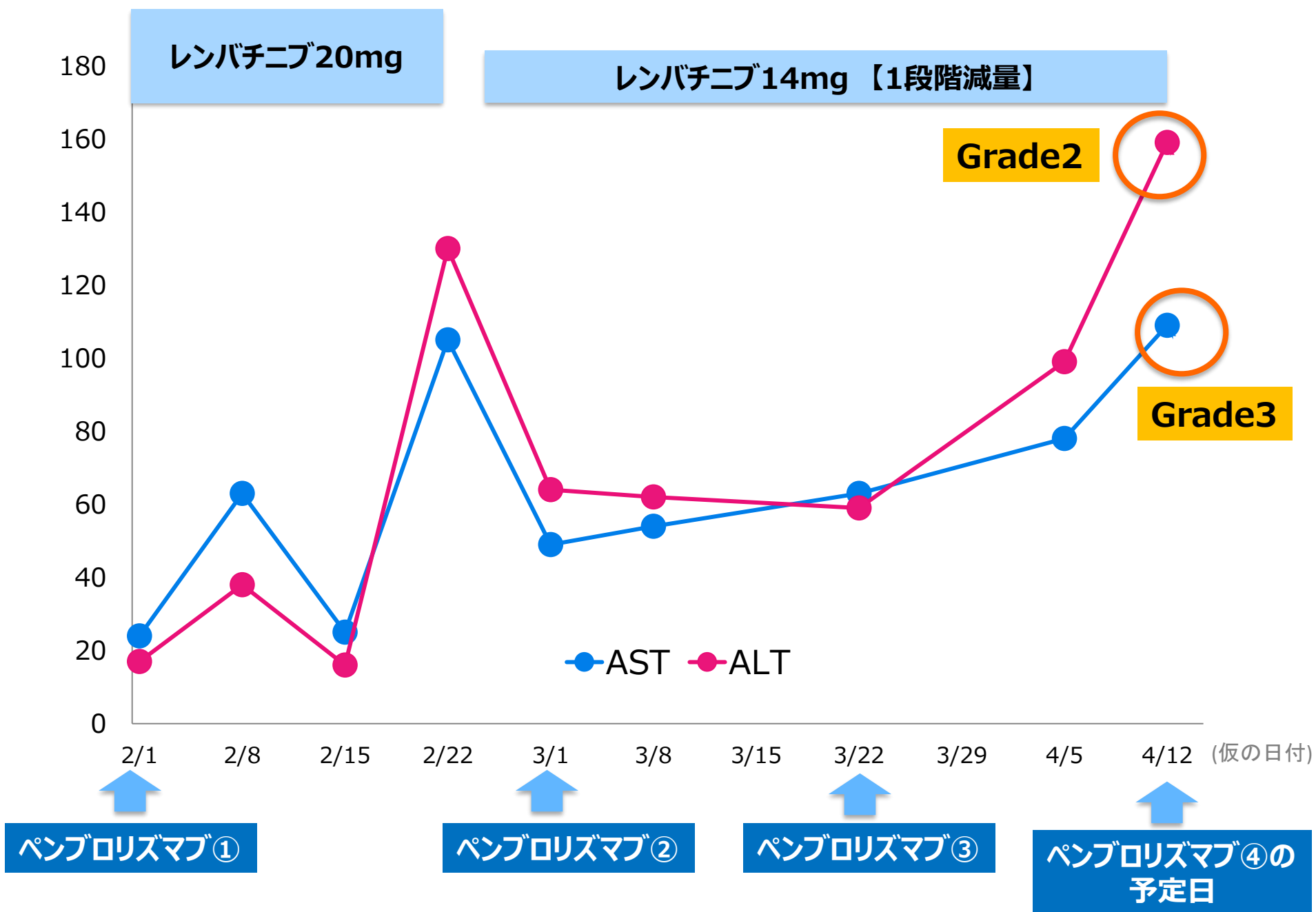
内服薬

アムロジピン5mg	1-0-0	
オキシコドン徐放カプセル5mg	2-0-2	12時間毎
（レスキュー）オキシコドン錠2.5mg	疼痛時	1回1錠
ナルデメジントシル酸塩錠0.2mg	1-0-0	
アセトアミノフェン錠500mg	1-1-1	
レンバチニブ4mg	0-1-0	
レンバチニブ10mg	0-1-0	



4/12

レンバチニブ+ペンブロリズマブを外来で投与している方。
肝逸脱酵素が上昇していて、製薬会社のMRさんに聞いたら、
irAEなら、ステロイドを投与したほうがいいって言われたけど、
何mgから開始すればいいの？



免疫チェックポイント阻害薬

Immune Checkpoint Inhibitors : ICI

がん細胞による免疫系の負の制御を解除し、免疫系を活性化させてがん細胞を攻撃する

日本で発売されているICI

標的分子	一般名	商品名
CTLA-4	イピリムマブ	ヤーボイ®
PD-1	ニボルマブ	オプジーボ®
	ペンブロリズマブ	キイトルーダ®
PD-L1	アテゾリズマブ	テセントリク®
	アベルマブ	バベンチオ®
	デュルバルマブ	イミフィンジ®

ICIによる免疫関連有害事象

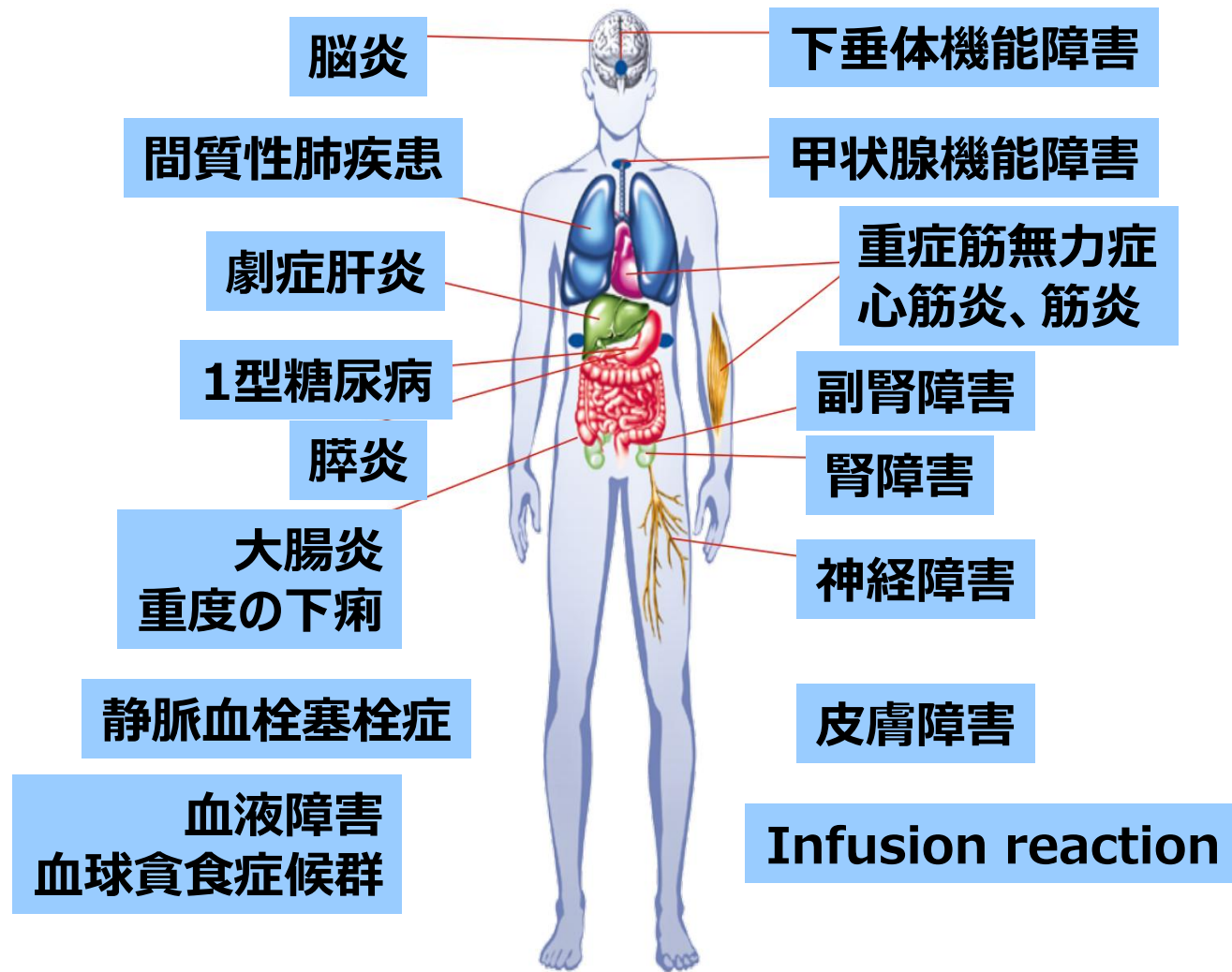
immune-related Adverse Events : irAE

- ICIの投与に伴って免疫系が活性化されることにより発生する炎症性の有害事象
- 正常臓器に対する過剰な免疫反応に由来する
- ときに重篤で致死的な経過をたどる場合がある
- ステロイド投与などで迅速に対応すれば多くの場合は可逆的

今までの抗がん剤とは副作用の種類や治療方法も異なる

irAEの特徴

- 全身の様々な臓器で発現しうる
- 同じ臓器でも様々な病態が生じうる
- 疲労、倦怠感、発熱、悪寒など非特異的な症状が出現する場合もある
- 非特異的症状が臓器特異的irAEの前駆症状である可能性もある



irAEの治療

治療の基本はステロイド

- 抗炎症作用と免疫抑制作用がirAEに対して効果を発揮する
- 最低4～6週間以上の期間をかけてステロイドの漸減をおこなう
- 長期的なステロイド内服フォローが必要

ステロイド以外で治療をおこなう場合

- 1型糖尿病：インスリン
- 副腎機能低下症：生理量のヒドロコルチゾン補充
- 甲状腺機能低下症：レボチロキシン

**本症例の
肝逸脱酵素の上昇の原因は？**

ICI治療中のがん患者における肝酵素**上昇**の原因

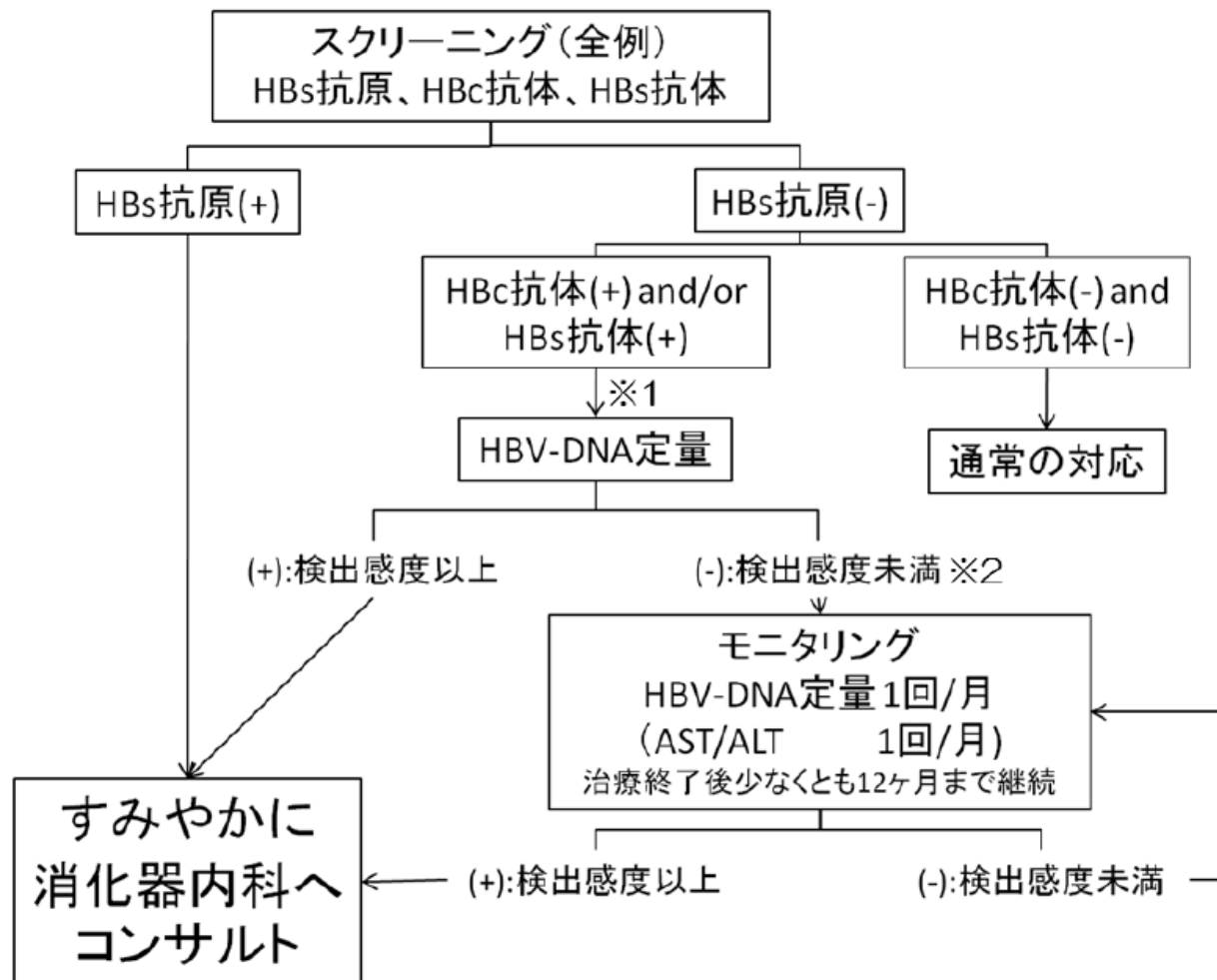
原病に関連	ICIに関連
原病自体に関連 - 腫瘍自体の進展:肝転移巣の進行 - 腫瘍随伴症候群 - 腫瘍/腫大リンパ節による胆管閉塞	irAE - irAE肝炎 - irAE心筋症（AST） - irAE筋炎（AST） - irAE自己免疫性溶血性貧血（AST） - irAE-DRESS - irAE血球貪食症候群
がん治療に関連 - 殺細胞性抗がん薬、分子標的薬、放射線治療などによる肝障害 - HBVの再活性化 - 日和見感染症（特にCMV）	
そのほか - 血栓症：Budd-Chiari症候群、門脈血栓症、肝類洞閉塞症候群 - ショック肝 - AST上昇＞ALT上昇：irAE筋炎/心筋炎	

ICI治療中に認められた肝酵素上昇で同定された原因の最多はがん由来

HBVの再活性化とは？

HBV感染患者において、免疫抑制剤や抗がん剤により、HBVが再増殖する可能性がある。
キャリアからの再活性化と既往感染者からの再活性化がある。

免疫抑制剤や化学療法を開始する前には、スクリーニングを行う必要がある。



当院におけるスクリーニングの流れ

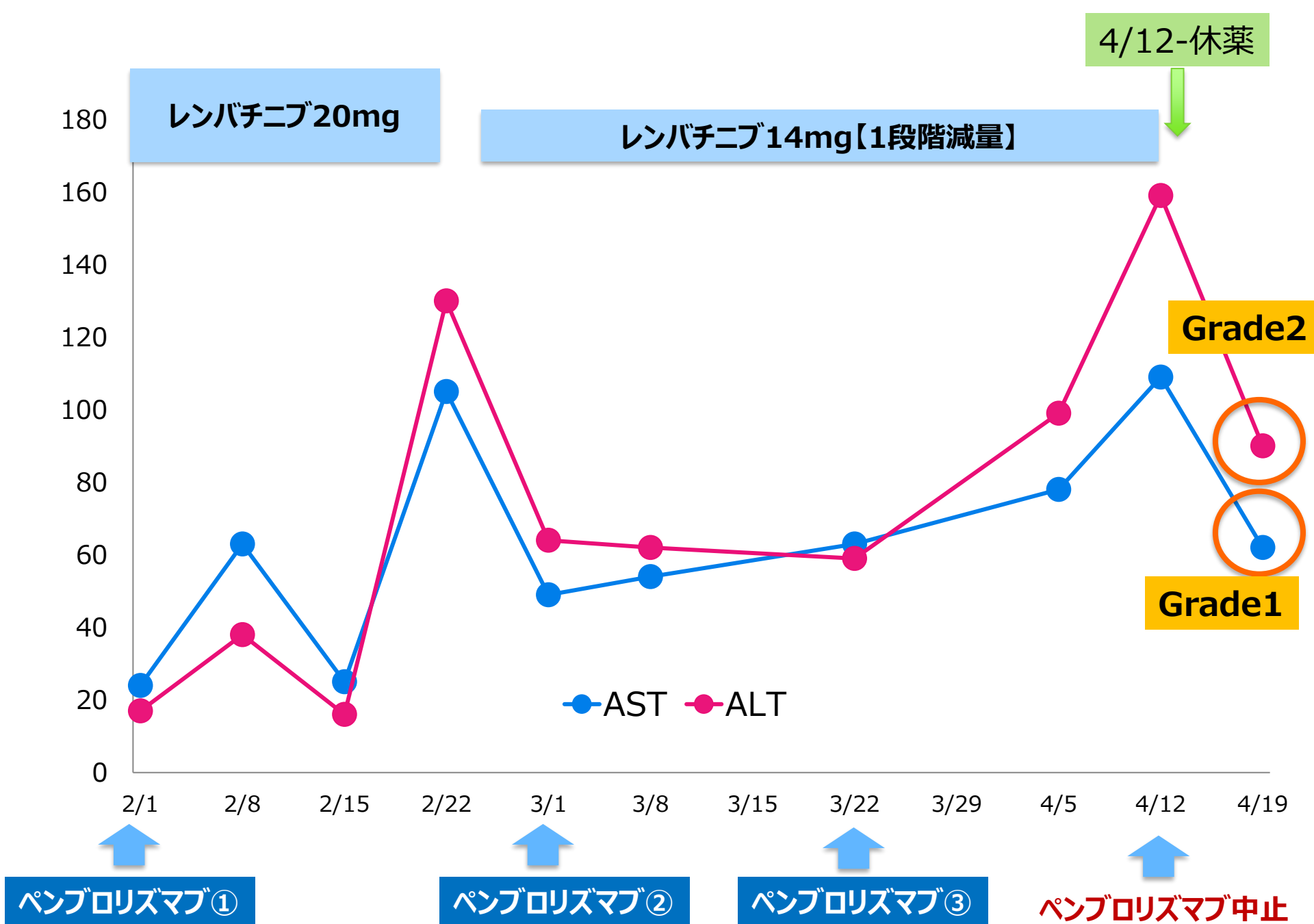


医師より

- 肝転移もなく、腫瘍自体の進展については考えにくい。
- その他の症状もない。医師自身はレンバチニブまたはペンブロリズマブによる肝酵素上昇を疑っている。
Grade3の肝酵素上昇なので、本日はペンブロリズマブは投与せず、レンバチニブも一旦休薬し、1週間後に再来。

薬剤師からの提案

- 化学療法前のB型肝炎のスクリーニングが行われていない。B型肝炎の再活性化の疑いを除外するため、スクリーニングを行うことを提案。irAEになった場合にステロイド治療が必要になった場合に備えるためにもスクリーニングは必要。
- ペンブロリズマブによるirAE肝炎の場合は、ステロイド治療をしない限り、肝酵素は低下しないと思われる。
レンバチニブの半減期：約35時間 → $35 \times 5 \div 175$ 時間
(約7日間) で体内から消失する。
- 1週間後の外来で肝酵素低下していたら、原因はレンバチニブの可能性が高いことを伝えた



その後の経過

- B型肝炎のスクリーニングの結果→陰性
- 肝酵素上昇の原因はレンバチニブの可能性が高い
- ペンブロリズマブは再開
- AST、ALTがGrade1まで低下後にレンバチニブはさらに1段階減量で再開



今のところ問題なく投与継続できている

抗がん剤・オプジーボ AST・ALT異常値の患者に誤投与で死亡例 神戸市立医療センター中央市民病院

公開日時 2025/03/06 04:50

医療事故

神戸市立医療センター中央市民病院

オプジーボ



印刷



コピー



神戸市は3月5日、神戸市立医療センター中央市民病院で医療事故による死亡事案が発生したと発表した。術後の再発抑制を目的として免疫チェックポイント阻害薬・オプジーボ（一般名：ニボルマブ）を投与されていた尿管がんの70歳代男性に対し、AST・ALTが中止基準を超えていたものの、誤って投与を継続。患者は肝障害を起こし、死亡した。

◎中止基準超の肝機能値 医師は肝障害への対応を失念 薬剤師は気づけず

【参考：肝関連有害事象の対処法アルゴリズム⁵⁾】

肝機能検査値 上昇のGrade (CTCAE v4.0)	対処法	フォローアップ
Grade 1 AST又はALTが施設正常 値上限～3倍以下、総ビリ ルビンが施設正常値上限 ～1.5倍以下又はその両方	• 本剤の投与を継続する	• 肝機能モニタリングを継続する 肝機能が悪化した場合： • Grade 2又は3～4の対処法で治療する
Grade 2 AST又はALTが施設正常 値の3倍～5倍以下、総ビリ ルビンが施設正常値の 1.5倍～3倍以下又はその 両方	• 本剤の投与を中止する • 肝機能モニタリングを3日ごと に行う	肝機能がベースライン時の状態に改善した場合： • 通常診療時の肝機能モニタリングに切り替える。本剤の投 与再開を検討する 上昇が5～7日を超えて持続する又は悪化した場合： • 0.5～1.0mg/kg/日の経口プレドニゾロン又はその等価 量の経口剤を投与し、肝機能がベースライン時の状態又は Grade 1に回復した場合は少なくとも1ヵ月以上かけて副 腎皮質ホルモン剤を漸減し、日和見感染症に対する抗生剤 の予防投与を検討する。本剤の投与再開を検討する
Grade 3～4 AST又はALTが施設正常 値5倍超、総ビリルビンが 施設正常値の3倍超又は その両方	• 本剤の投与を中止する • 肝臓専門医との協議を行う • 肝機能モニタリングを1～2日 ごとに行う • 1～2mg/kg/日の静注プレド ニゾロン又はその等価量の副腎 皮質ホルモン剤を静注する*	肝機能がGrade 2に改善した場合： • 少なくとも1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減する • 日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を検討する 肝機能が3～5日を超えて改善しない、悪化又は再度悪化した 場合： • 追加の免疫抑制剤の使用を検討する

5: 国内臨床試験において使用していたアルゴリズム (一部改変)

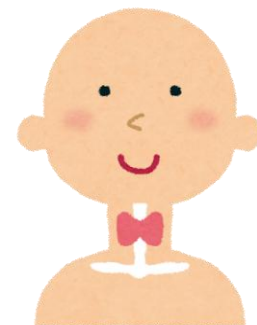
肝機能まとめ

- 肝障害は、肝機能低下と薬物性肝障害をわけて考える。
- 肝機能低下の有無 はChild-Pugh分類で評価する。
- 薬物性肝障害は、AST、ALT、ALPなどの検査値の推移を確認し、CTCAE ver. 5.0で重症度を評価する。

参考書籍



50代女性



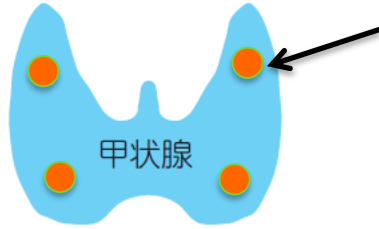
- 病名：右甲状腺癌
- 術式：**甲状腺全摘、左副甲状腺温存**
- 既往歴：関節リウマチ

持参薬

アレンドロン酸錠35m g	1錠/起床時	土曜日
アルファカルシトール0.25μ g	1-0-0	
ブシラミン錠50m g	1-0-0	
メチルプレドニゾロン錠2m g	1-0-0.5	
メトトレキサートカプセル 2m g	2-0-2	木曜日
葉酸錠 5m g	1-0-0	土曜日

甲状腺と副甲状腺の働き

名前は似ているが全く別の作用を示す

	甲状腺	副甲状腺
		
働き	甲状腺ホルモンの産生。 甲状腺ホルモンは、全身の臓器に作用し、個体の成長・発育、エネルギー産生や様々な代謝、循環器系の調節をつかさどっている。	副甲状腺ホルモン(PTH)の産生。PTHは カルシム代謝 において最も重要な調節因子。



摘出した場合



甲状腺ホルモンの補充が必要

カルシウムや活性型ビタミンD製剤の
補充を行う

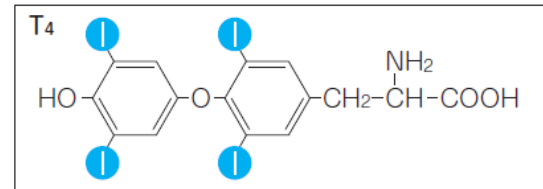
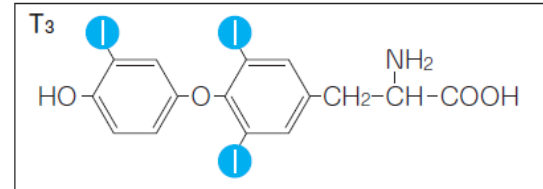
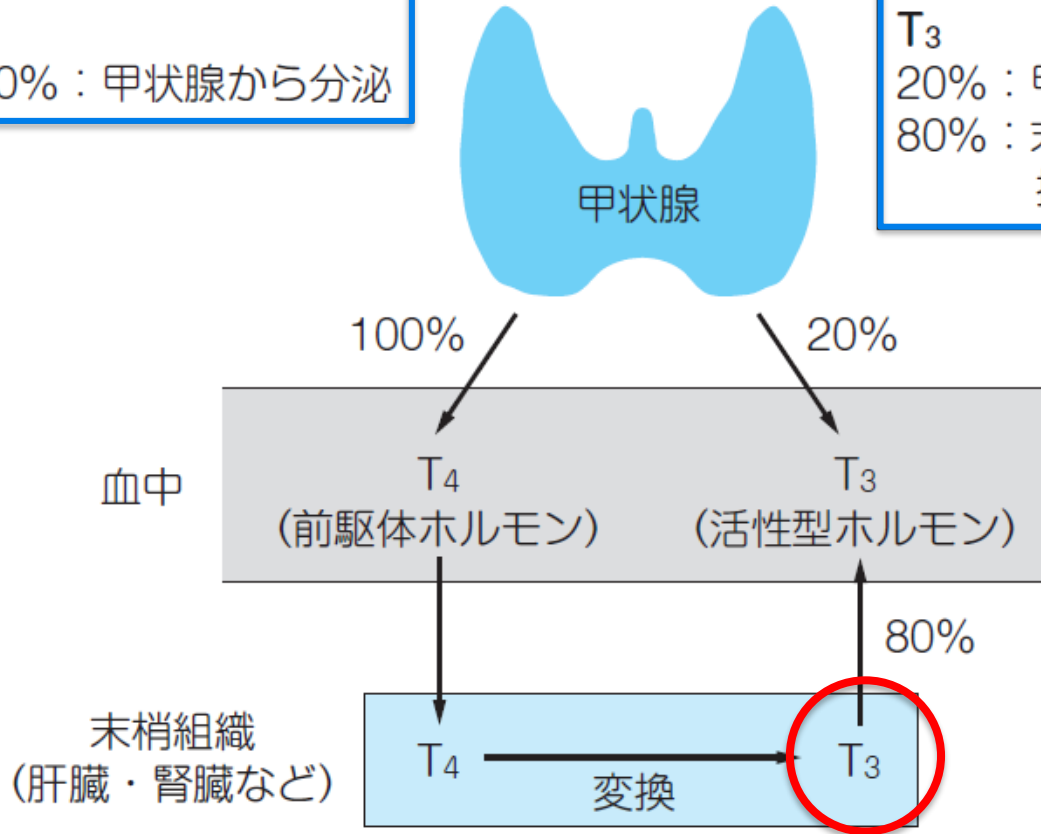
甲状腺ホルモンの分泌

T₄

100%：甲状腺から分泌

T₃

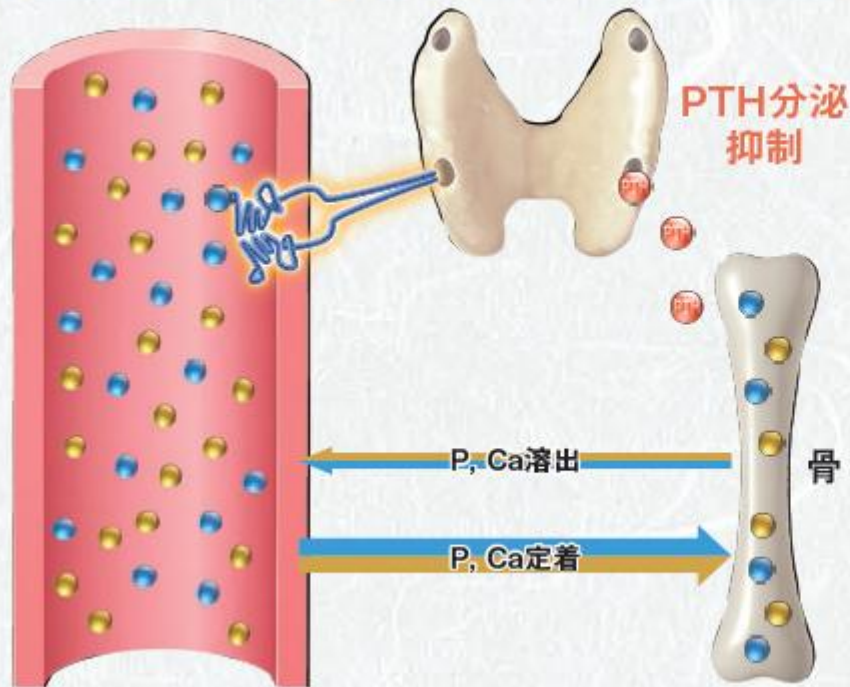
20%：甲状腺から分泌
80%：末梢でT₄から変換されてできる



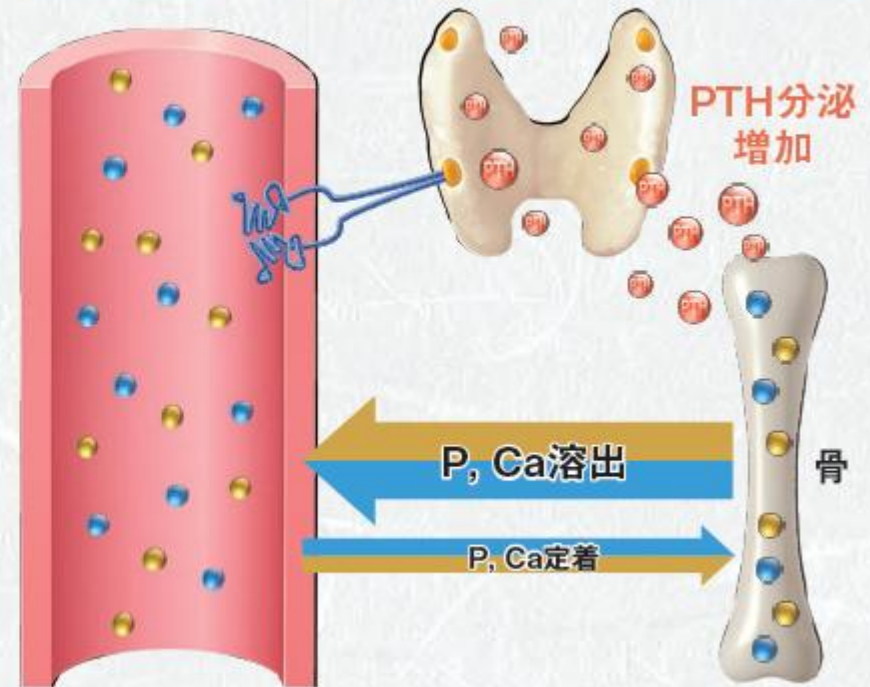
PTH:副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone)

PTHは骨の細胞に作用し、骨からのカルシウム溶出を増やす働きがある

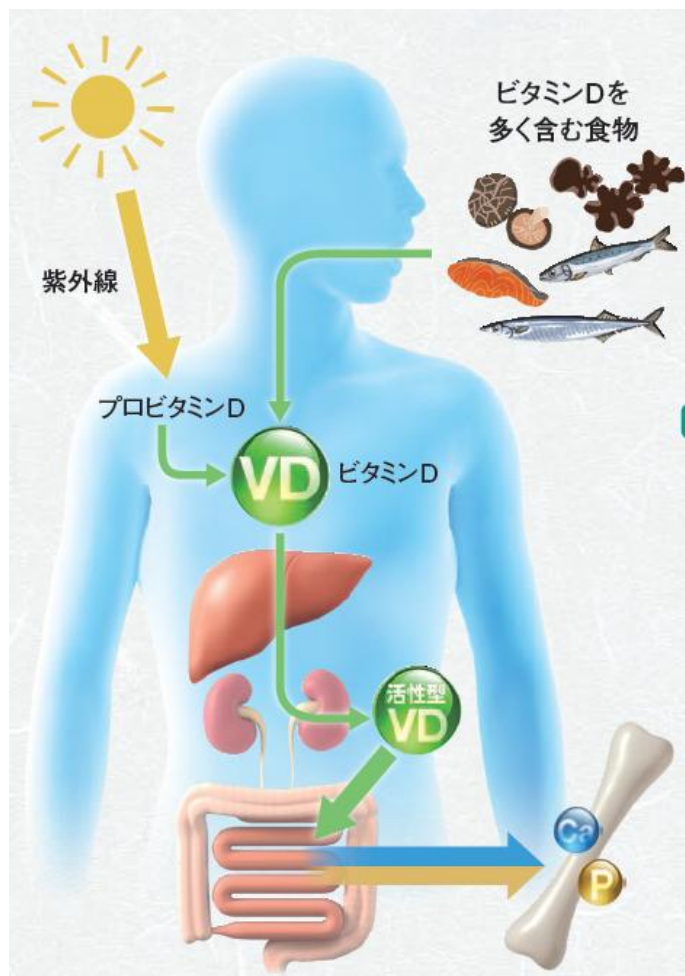
血中カルシウムが増えたとき



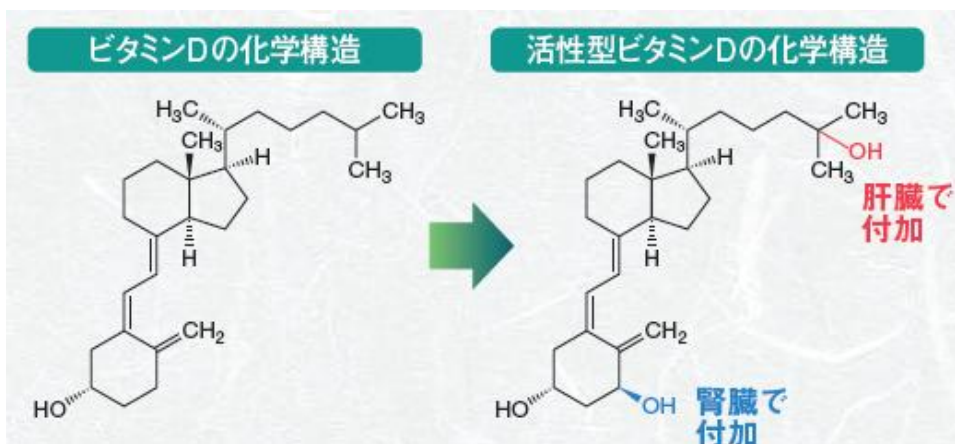
血中カルシウムが減ったとき



活性型ビタミンD

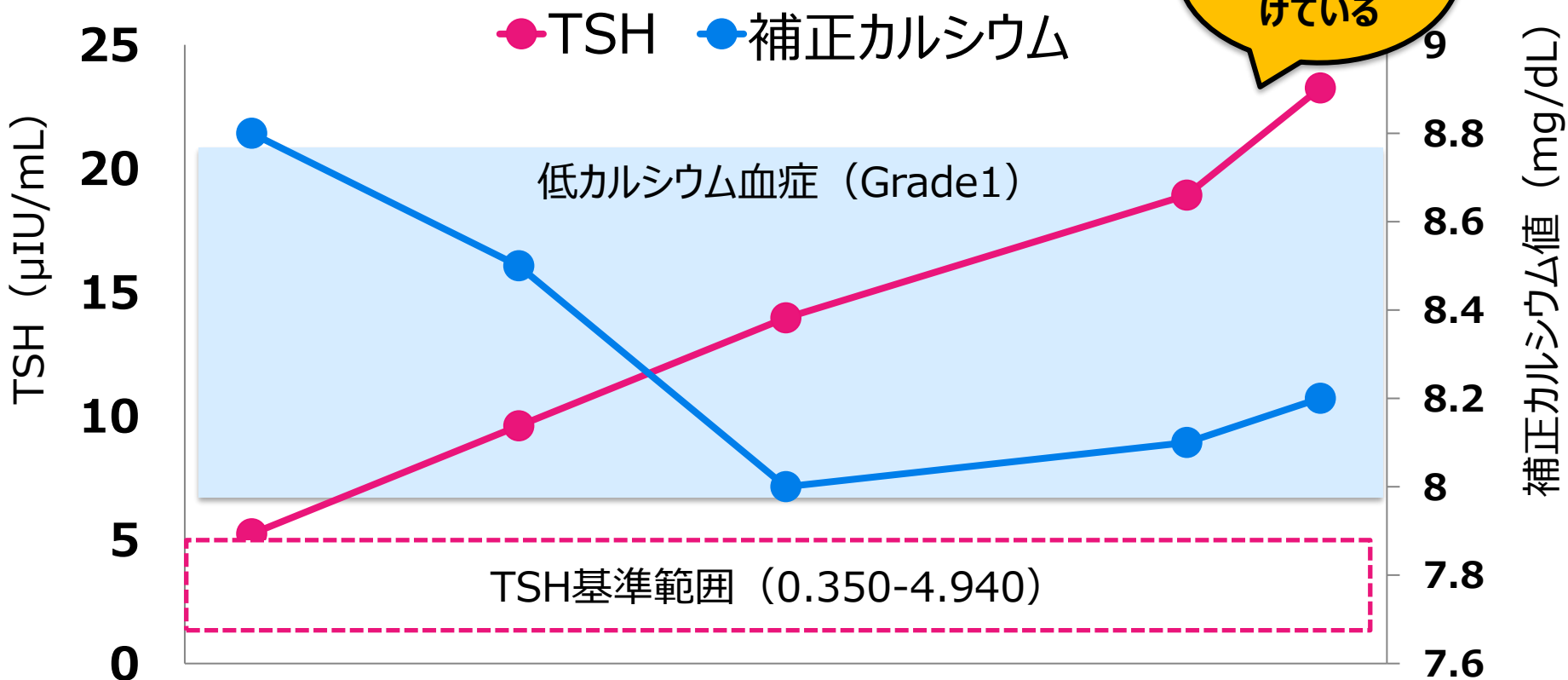


活性型ビタミンDは腸からのリン・カルシウムの吸収を増やす作用がある



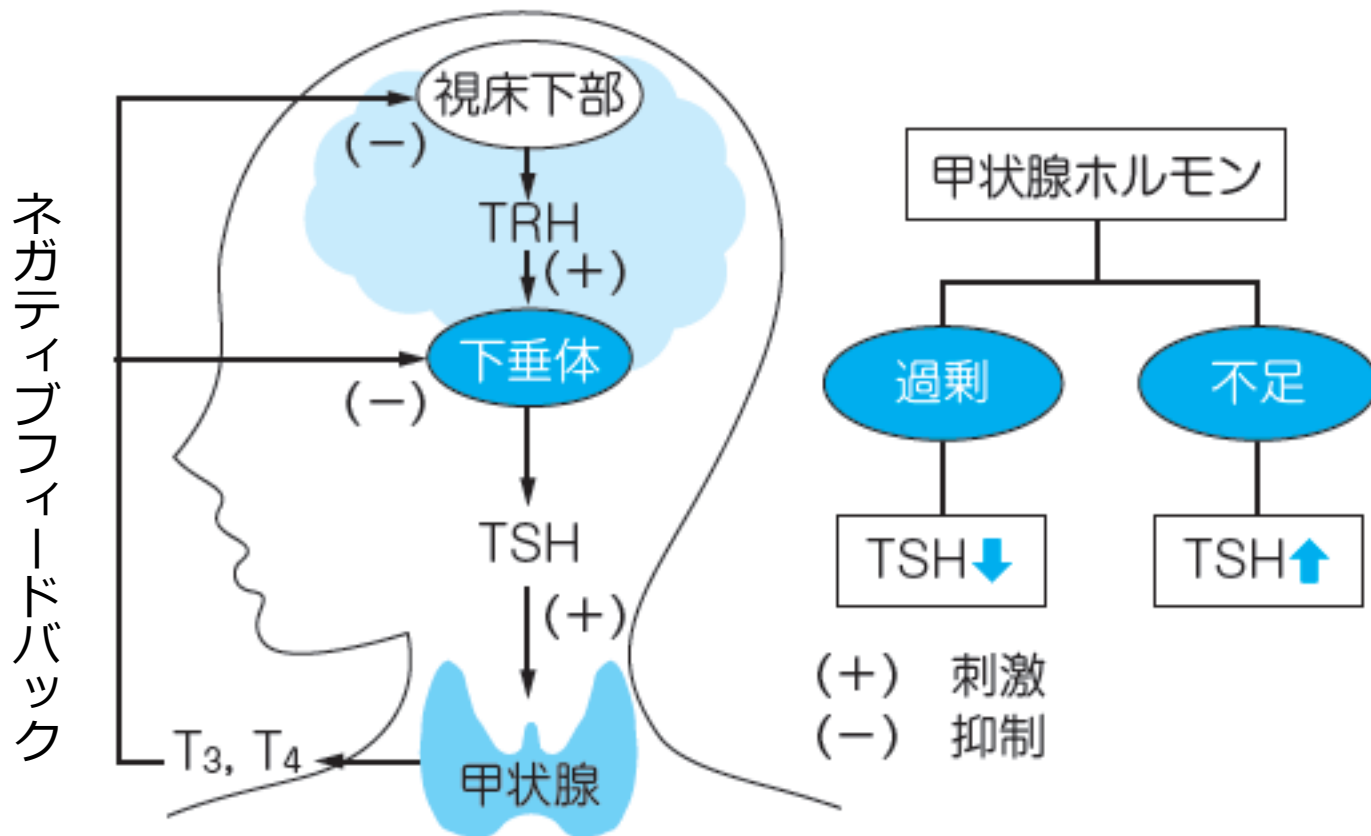
ビタミンDの作用を発揮するには、肝臓と腎臓で活性化され、活性型ビタミンDへ変化することが重要

術後の経過



4/24 4/25 4/26 4/27 4/28 4/29 4/30 5/1 5/2 (仮の日付)

乳酸カルシム12g分3		乳酸カルシム15g分3 ↑
アルファカルシドール0.25μg		アルファカルシドール3μg ↑
レボチロキシナトリウム 100μg	150μg ↑	250μg ↑



甲状腺ホルモンは、下垂体から分泌されるTSHによって調節されている。下垂体は甲状腺ホルモンの過不足を感知し、血中の甲状腺ホルモンの恒常性を保つためにTSHの分泌を調節している。

甲状腺刺激ホルモン:Thyroid Stimulating Hormone:TSH

甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン:Thyrotropin Releasing Hormone:TRH

TSHが上昇し続けている原因は？

相互作用？

		起床時	朝食後	昼食後	夕食後
持 参 薬	レボチロキシナトリウム錠50μg		5T		
	乳酸カルシウム		5g	5g	5g
	アルファカルシドール1μg		3C		
	ブシラミン錠50mg		1T		
	メチルプレドニゾン錠2mg		1T		0.5T
	メトトレキサートカプセル 2m g （木曜日）		2C		2C
	葉酸錠 5m g （土曜日）		1T		
	アレンドロン酸錠35m g （土曜日）	1T			

チラーヂンS®添付文書 併用注意より抜粋

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コレスチミン, コレスチミド, 鉄剤, アルミニウム含有制酸剤, 炭酸カルシウム, 炭酸ランタン水和物, セベラマー塩酸塩, ポリスチレンスルホン酸カルシウム, ポリスチレンスルホン酸ナトリウム	同時投与により本剤の吸収が遅延又は減少することがあるので、 併用する場合には本剤との投与間隔をできる限りあける など慎重に投与すること。	消化管内で本剤と結合し 吸収を抑制 すると考えられている。

乳酸カルシウムについては記載はない。

炭酸カルシウム、鉄剤、アルミニウム含有制酸剤等と相互作用あり



同時服用により、消化管内でキレートを形成し、吸収が低下している可能性あり

服用法変更を提案

		起床時	朝食後	昼食後	夕食後
持 参 薬	レボチロキシナトリウム錠50μg	5T ←			
	乳酸カルシウム		5g	5g	5g
	アルファカルシドール1μg		3C		
	ブシラミン錠50mg		1T		
	メチルプレドニゾン錠2mg		1T		0.5T
	メトトレキサートカプセル2m g（木曜日）		2C		2C
	葉酸錠5m g（土曜日）		1T		
	アレンドロン酸錠35m g（土曜日）	1T			

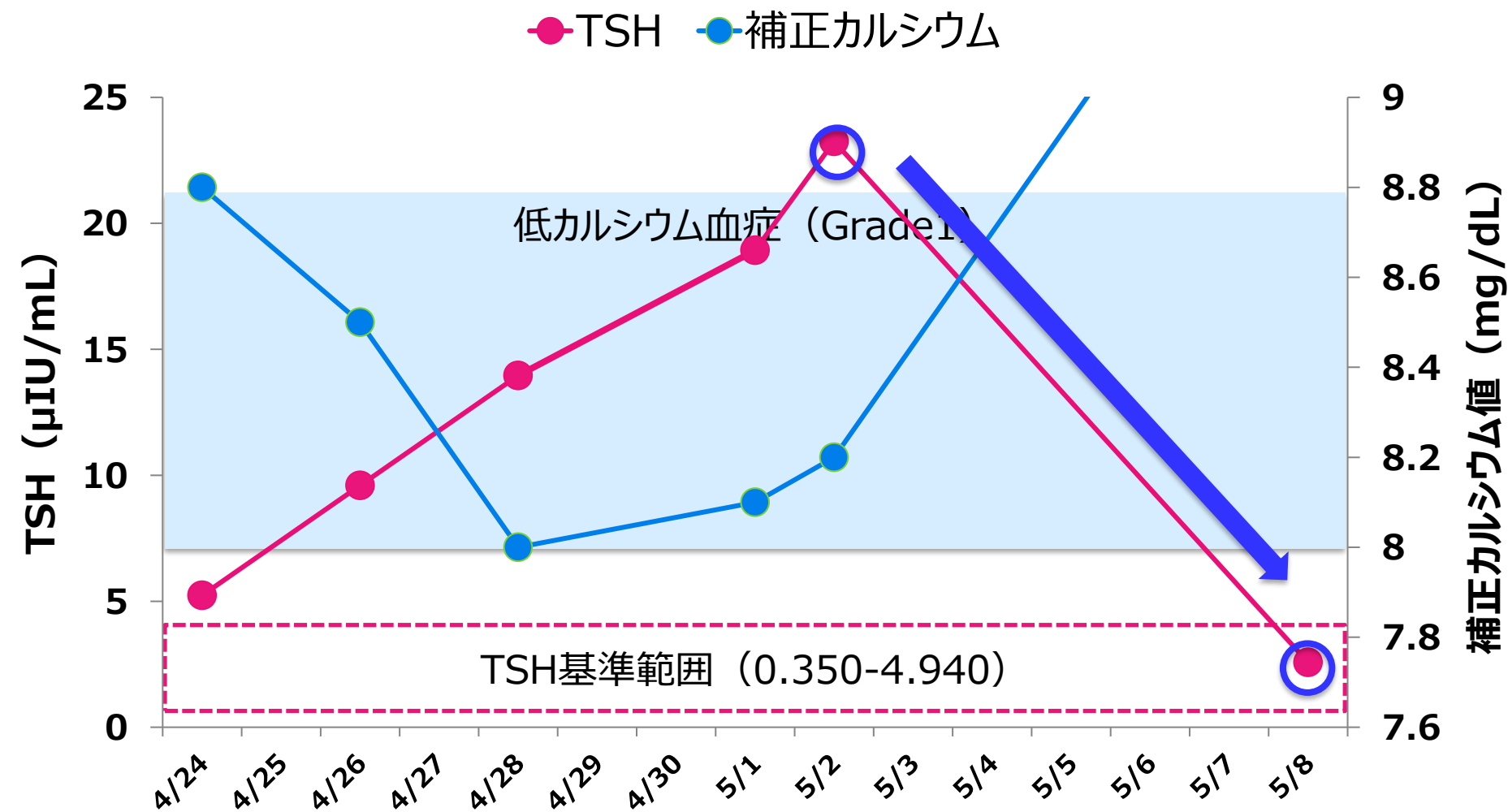
アレンドロン酸を服用する日は、
アレンドロン酸→（30分あけて）→レボチロキシンの順番で服用



外科の医師

レボチロキシンの同時服用は過去に何人もやっていた問題ないけど……。でも提案通り服用タイミングをずらしてみよう。

レボチロキシンの服用方法を朝食後→起床時に切替えただけでTSHは低下した



本症例のまとめ

- 通常、体内で産生される甲状腺ホルモン（サイロキシン；T4）は約90 μ gと言われている。
- レボチロキシンを増量してもTSHが上昇する場合は、相互作用による吸収低下を疑う。
- レボチロキシンの吸収低下は、医薬品だけではなく食品でも報告があるため、起床時などの空腹時で処方する医師も多い。

症例 60代 女性 内科

処方日：3/16 (仮の日付)

ワルファリン錠1mg

1日1回 朝（食後30分）

1回 3 T

30日分

ジゴキシン錠0.125mg

1日1回 朝（食後30分）

1回 1 T

30日分

●特に注意が必要な薬剤と検査値の組合せ

ワルファリン錠 PT-INR 3.06 H (3/16)

保険薬局より疑義照会

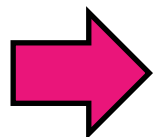
PT-INRが3.06と前回（2.38）より増加している。ワルファリンは減量されていないが、この量で問題ないか？

PT-INRとは？

- 血液の凝固能を示す検査値。値が高いほど凝固時間は延長している。
- 基準範囲：0.86～1.06（抗凝固薬服用していない場合）
- ワルファリンによって治療されている方の推奨されているINRは、疾患によって目標値が異なるが、1.6～2.6または2.0～3.0の治療域が一般とされている。

患者背景

- 経皮経静脈的僧帽弁交連切開術後。心房細動もあり、ワルファリンを15年以上前から服用中。
- ワルファリンの投与量やPT-INRはここ最近は安定していた。
- 数日前より発熱あり、他院よりシタフロキサシン錠が処方され服用していた。



ワルファリンとシタフロキサシンの相互作用によるPT-INR増加の可能性

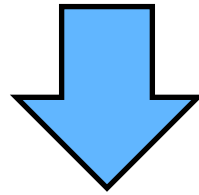
PT-INRが過度に増加した際に 確認すること

- 出血の有無の確認
- PT-INRが増加した要因を検索
 - 病態：肝疾患、癌、下痢、心不全の増悪、発熱など
 - 薬物相互作用
 - 食生活の変化

DI室の対応

医師のカルテより

PT-INRやや上昇だが、抗生剤の影響と考えられ、抗生剤はもうすぐ中止するので、ワルファリンの用量はそのまま。3/16（本日）のみワルファリン中止。



上記記載は妥当と判断。
医師に疑義照会せずに薬局に伝えた。

服薬指導

PT-INR増加の原因

- シタフロキサシンの場合
⇒シタフロキサシンを中止すれば問題なし。
- シタフロキサシン以外の場合
⇒PT-INRがさらに増加する可能性あり。

出血傾向になった場合の初期症状や、出血に対する対応について指導する必要あり。

出血時の対応（大出血）

激しい頭痛、マヒ
ろれつが回らない

喀血
吐血

血尿・血便
（黒色便・赤い鮮血便）



（エリキュース適正使用ガイドより引用）

頭蓋内出血・消化管出血の可能性があるため
速やかに受診

出血時の対応（小出血）

鼻血のとき



前かがみの姿勢で、小鼻を親指と人差し指で強くつまむようにしてしっかり押さえ続けます。
親指の頭位の大きさの脱脂綿を出血した鼻の中につめるとよいでしょう。

怪我や打撲で出血したとき



きれいなガーゼやハンカチなどを出血部位に当てて、手でしっかりと圧迫して、止血してください。

（エリキュース適正使用ガイドより引用）

自己判断で休薬せず
出血が気になる場合は医療機関へ連絡

まとめ

- 肝障害は、肝機能低下と薬物性肝障害をわけて考える。
- 検査値を習得するための極意（プロセス）
 - － まずは検査値を確認してみる（推移、重症度評価、異常値に伴う症状を確認）
 - － まわりとディスカッション
 - － 必要に応じて疑義照会し、その後の推移を確認



千葉大学病院