渥美病院における定期的に検査を要する薬剤の 臨床検査実施状況について

藤井友和*†¹, 大須賀俊裕†¹, 藤目光良†¹, 水藤博章†¹, 鈴木 宏†²

JA 愛知厚生連渥美病院薬剤科†¹

JA 愛知厚生連渥美病院医療情報室†²

Investigation of the Implementation of Laboratory Tests on Medicines that Recommended to Undergo Periodical Laboratory Tests at Atsumi Hospital

Tomokazu Fujii*†¹, Toshihiro Oosuka†¹, Mitsuyoshi Fujime†¹, Hiroaki Suito†¹ and Hiroshi Suzuki†²

Department of Pharmacy, Kouseiren Atsumi Hospital, Aichi†¹

Department of Medical information, Kouseiren Atsumi Hospital, Aichi†²

〔 Received January 24, 2003 〕
〔 Accepted June 14, 2003 〕

There are many medical supplies, which are required to undergo periodical laboratory tests to prevent the occurrence of serious adverse effects. However, it is uncertain as to whether or not such laboratory tests are actually carried out routinely at hospitals. In order to prevent serious adverse effects, it is important to clarify the current performance of the laboratory tests in hospitals and to perform such laboratory tests properly. In this study, we surveyed the current performance of laboratory tests on Flutamide, Ticlopidine, Benzbromarone, Acarbose, and Thiamazole, which have all been recently required to undergo laboratory tests to prevent potential adverse effects.

The present study showed the performance rate of proper laboratory tests, based on package inserts, to be 60, 33.3 and 46.2% for Ticlopidine, Acarbose, and Thiamazole, respectively. Surprisingly, the performance rate of proper laboratory tests for Flutamide was zero, in spite of the fact that it is well known to cause serious liver dysfunction.

Our findings suggest a poor recognition by medical staff members of the importance of laboratory tests in order to prevent adverse effects. It is therefore important to promote the implementation of periodical laboratory tests, and pharmacists should play a significant role in appropriately conducting such needed laboratory tests to avoid the occurrence of serious adverse effects.

Keywords — periodical, laboratory test, serious adverse effects, package inserts

緒 言

現在, 多くの医薬品の添付文書には「定期的に検査
(肝機能・血液検査等)を行うこと」という記載がある。

これらの検査を適正に実施し, 結果を評価することは,
重大な副作用を未然に防ぐために重要である。

そこで, 副作用防止のための生化学的検査等の実施が
必要とされる薬剤について, 当院における検査の実施状

†^{1,2} 愛知県田原市神戸町赤石 1-1 ; 1-1, Akaishi, Kobe-cho, Tawara-shi, Aichi, 441-3415 Japan

況を調査したので報告する。

調査方法

調査は近年重篤な副作用による死亡例が報告され、「定期的に臨床検査を実施すること」と添付文書に明記されている、フルタミド(以下、Fと略す)、塩酸チクロピジン(以下、Ticと略す)、ベンズプロマロン(以下、Bと略す)、チアマゾール(以下、Thiaと略す)、アカルボース(以下、Aと略す)の5薬剤のいずれかを服用中の患者を対象として行った。検査項目に関しては、各薬剤の添付文書に記載されている項目とし、F、B、Aは肝機能検査(総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、LDH、血小板：旧厚生省が肝機能障害に関する副作用重篤度分

類基準を定めた項目)、Thiaは血液検査(赤血球、ヘモグロビン、白血球、顆粒球、血小板：旧厚生省が血液障害に関する副作用重篤度分類基準を定めた項目および白血球分画：Thiaの添付文書に明記されている項目)、Pは肝機能および血液検査についてそれぞれ実施状況を調査した。

調査対象期間は平成14年1月1日～平成14年3月31日までの3カ月間とした。なお、調査期間前3カ月間に、各薬剤の投与実績のない患者を新規患者と定義した。

この調査結果を医師側に報告するとともに、近年出された緊急安全性情報¹⁾(表1)、および重篤な副作用による死亡例数を例示(表2)するなど、検査実施の必要性を訴え、患者に対して再度重篤な副作用の前駆症状を説明

表1. 近年出された緊急安全性情報

02/07/23	塩酸チクロピジン製剤(パナリジン [®] 錠・細粒)による重大な副作用防止について
02/04/16	抗精神薬ジブレキサ [®] 錠(オランザピン)投与中の血糖上昇による糖尿病性昏睡について
00/11/15	インフルエンザの臨床経過中に発症した脳炎・脳症の重症化と解熱剤(ジクロフェナクNa)の使用について
00/10/05	アクトズ [®] 錠(塩酸ピオクグリタゾン)投与中の急激な水分貯留による心不全
00/02/23	ベンズプロマロン(ユリノーム [®] 、ユリノーム [®] 25mg)による劇症肝炎について
99/06/30	塩酸チクロピジン製剤(パナリジン [®] 錠・細粒)投与による血栓性血小板減少性紫斑病
98/12/18	硫酸セフォセリス投与に伴う中枢神経症状
98/08/07	オダイン [®] 錠(フルタミド)投与に伴う重篤な肝障害に関する緊急安全性情報
97/12/01	ノスカール [®] (トログリタゾン)投与に伴う重篤な肝障害に関する緊急安全性情報
97/08/14	抗菌処理カテーテルを使用した際に発生したアナフィラキシー・ショックについての緊急安全性情報について
97/08/06	CPI社製ペースメーカーに関する緊急安全性情報
97/07/28	トボテシン [®] 注(塩酸イリノテカン製剤)の適正使用について

表2. 重篤な副作用と死亡例数

薬剤名	重篤な副作用(死亡例数)	添付文書追記事項
塩酸チクロピジン ¹ 02/07/23	血栓性血小板減少性紫斑病(5例)、無顆粒球症(6例)、 重篤な肝障害(6例): 全て1年間で	投与開始2カ月間は 2週間投与
アカルボース ² 02/02/21	劇症肝炎等の重篤な肝障害 (5例/報告までに)	肝機能検査
チアマゾール ² 01/12/13	重篤な無顆粒球症 (10例/20年間)	血液検査
ベンズプロマロン ¹ 00/02/23	劇症肝炎等の重篤な肝障害 (6例/報告までに)	肝機能検査
塩酸チクロピジン ¹ 99/06/30	血栓性血小板減少性紫斑病(6例/5年間)、無顆粒球症、 重篤な肝障害	血球算定 肝機能検査
フルタミド ¹ 98/08/07	劇症肝炎等の重篤な肝障害 (8例/報告までに)	肝機能検査

1: 緊急安全性情報¹⁾

2: 医薬品安全性情報²⁾

するように医局会および薬事審議会での報告, DI (Drug Information) ニュースへの掲載などの啓発活動を行った。その後, 同様の方法で平成14年6月1日～平成14年8月31日までの3カ月間, 第2回目の調査を行い, 第1回目の結果と比較した。なお, 有意差検定は χ^2 検定にて行った。

結 果

1. 患者および処方医の背景

調査対象患者および対象薬処方医師の背景を表3に示す。第1回目と第2回目の調査間で患者および医師の背景に有意な差は認められなかった。

2. 対象薬剤投与患者全体での検査実施率

第1回目の検査実施率は, 3カ月に1回以上を指標とした場合, F(100% : 4/4), Tic(40.1% : 63/157), B(37.1% : 26/70), Thia(35.3% : 18/51), A(31.6% : 6/19)であった。これに対し, 第2回目の検査実施率は, F(100% : 4/4), Tic(41.7% : 60/144), B(34.8% : 24/69), Thia(46.2% : 24/52), A(60% : 9/15)という結果が得られた(図1)。Thiaでは若干の上昇, Aでは上昇傾向($P=0.09$: χ^2 検定)が認められた。

3. 対象薬剤新規投与患者での検査実施率

第1回目の検査実施率は, 3カ月に1回以上を指標とすると, F(— : 0/0), Tic(79.2% : 19/24), B(66.7% : 2/3), Thia(60.0% : 3/5), A(0% : 0/2)であった。これに対し, 第2回目の検査実施率はF(— : 0/0), Tic(93.3% : 14/15), B(100% : 4/4), Thia(80.0% : 4/5), A(100% : 3/3)という結果が得られた(図2)。対象を“新規患者”に限定した場合, 症例数は少ないものの, 全患者を対象とした場合と比べ, 検査実施率は全体的に高く, また, 医師への啓発活動後は, 検査実施率の上昇傾向が認められた。

4. 検査実施頻度の検討

さらに, 第1回目および第2回目の調査において, 2カ月に1回以上, 1カ月に1回以上, 2週間に1回以上を指標とした時, どのくらいの割合で検査が実施されているか検討した(図3, 4)。Fは2回の調査を通じてともに“3カ月に1回以上”の検査実施率は100%であったが, それ以上の頻度では1例も検査が行われていなかった。Ticでは“2カ月に1回以上”, “1カ月に1回以上”の割合が第1回目よりも第2回目で若干上昇した。同様にBおよびThiaでは, “3カ月に1回以上”の割合はあまり変化がないが, “2カ月に1回以上”, “1

表3. 患者および医師の背景

	第1回目	第2回目
フルタミド		
患者数(新患数)	4名(0)	4名(0)
平均年齢	70.8±2.6 *	69.5±4.4 *
男性	4名	4名
女性	0名	0名
処方医師数	1名	1名
処方科(医師数)	泌(1)	泌(1)
アカルボース		
患者数(新患数)	19名(2)	15名(5)
平均年齢	58.9±14.0 *	57.7±15.5 *
男性	7名	10名
女性	12名	5名
処方医師数	7名	6名
処方科(医師数)	内(7)	内(6)
ベンズプロマロン		
患者数(新患数)	70名(3)	69名(4)
平均年齢	65.4±14.3 *	64.4±14.4 *
男性	55名	56名
女性	15名	13名
処方医師数	19名	21名
処方科(医師数)	内(11)、外(2)、整(4)、泌(2)	内(13)、外(2)、整(5)、泌(1)
チアマゾール		
患者数(新患数)	51名(5)	52名(5)
平均年齢	45.6±18.6 *	44.4±17.0 *
男性	13名	14名
女性	38名	38名
処方医師数	11名	13名
処方科(医師数)	内(8)、外(2)、小(1)	内(11)外(1)、小(1)、
塩酸チクロピジン		
患者数(新患数)	156名(24)	144名(15)
平均年齢	72.8±10.8 *	71.8±11.6 *
男性	100名	90名
女性	56名	54名
処方医師数	21名	21名
処方科(医師数)	内(14)、外(1)、脳(6)	内(14)、外(1)、脳(5)、整(1)

* 平均値±SD

カ月に1回以上”の割合が増加した。さらに, Aでは患者数が少ないものの, 全体的に実施率および頻度の向上が認められた。

5. 適正に検査が行われている割合

各薬剤の添付文書に記載されている検査の頻度(期間)を抜粋し, 表4に示す。添付文書の記載どおり検査が行われた場合を『適正』とすると, 第1回目の調査では, Fは「少なくとも1カ月に1回」であるので1カ月に1回以上検査が行われている割合として0%(0/4), Tic

図1. 検査実施率の変化
各調査期間中の検査実施率(検査実施人数/処方人数)を示す。

* χ^2 検定

図2. 新規患者における検査実施率の変化
各調査期間中の検査実施率(検査実施人数/処方人数)を示す。

図3. 各薬剤の検査実施頻度(第1回目)
第1回調査期間中の検査実施頻度を示す。

は「2カ月間は2週間に1回、その後定期的に」である
ので新規患者で2週間に1回以上検査が行われている割

図4. 各薬剤の検査実施頻度(第2回目)
第2回調査期間中の検査実施頻度を示す。

表4. 各薬剤の検査期間に関する記載

薬剤名	添付文書上の記載
フルタミド	定期的(少なくとも1カ月に1回)
塩酸チクロピジン	2カ月間は2週間に1回、その後定期的に
ベンズブロマロン	6カ月間は定期的に
チアマゾール	定期的に
アカルボース	6カ月までは月1回、その後も定期的に

合として62.5% (15/24), Bは「6カ月間は定期的に」であるので新規患者で3カ月に1回以上検査が行われている割合として33.3% (1/3), Thiaは「定期的に」であるので全患者対象に3カ月に1回以上検査が行われている割合として35.3% (18/51), Aは「6カ月までは月1回、その後も定期的に」であるので、新規患者で1カ月に1回以上検査が行われている割合として0% (0/2)という結果であった。同様に第2回目の結果は、Fは0% (0/4), Tic60% (9/15), B100% (4/4), Thia46.2% (24/52), A33.3% (1/3)と検査実施率が改善する傾向が認められた(図5)。

6. 塩酸チクロピジンの投与日数と検査頻度

塩酸チクロピジンを新規で処方された患者における投与日数(2週間以内で投与されている割合)と2週間に1回検査が行われている割合について調査した。その結果、投与日数の遵守率は第1回目の調査で45.8% (11/24), 第2回目の調査で86.7% (13/15)であった。また、適正な検査の実施率は、第1回目および第2回目の調査でそれぞれ62.5% (15/24), 60% (9/15)という結果が得られた(図6)。第2回目の調査において、投与日数は「2週間以内」の投与割合が増加した($P<0.05$: χ^2 検定)。しかしながら、検査の実施率は第1回目も第2回目もともに約6割で変化しなかった。

図5. 適正に検査が行われている割合
添付文書の記載通りに検査が行われている割合を示す。

図6. 塩酸クロピジンの投与日数と適正に検査が行われている割合の変化
新規患者において投与日数が2週間以内の割合と2週間に1回検査が行われている割合を示す。

* χ^2 検定

7. 検査結果の検証

調査期間中に検査値が変動し、副作用重篤度分類(旧厚生省による)で検査値がグレード1以上であった患者

を表5に示す。今回の調査では併用薬や基礎疾患などの要因を考慮していないため、当該医薬品の副作用と断定することは出来ないが、その可能性も否定できない検査値の異常が認められた。

考 察

第1回目の調査結果から、対象とした薬剤の検査実施率は非常に低く、副作用防止のための検査の重要性が当院の医師に十分認識されていない可能性が示唆された。そこで、第1回目の調査結果の報告を行うとともに重篤な副作用による死亡例および添付文書に記載された検査の義務について、医師らに情報提供し検査実施を啓発した後、再度同様の調査を行った。その結果、全患者において“3カ月に1回以上”の検査実施を指標とした時、AおよびThiaでは検査実施率が増加する傾向を認めた。しかしながら、他の薬剤ではほとんど変化がみられなかった。一方、対象を“新規患者”に限定した場合、全体的に検査実施率は改善する傾向が認められており、検査の頻度についても上昇する傾向が示された。これらの結果は、当院医師が薬物投与を新規に行う場合、積極的に検査実施する方針であることを示しているかもしれない。

いずれにしても、今回得られた結果は、近年他の施設で行われた調査結果³⁾と比べても低いものであった。この原因としては、医師に対する調査報告と情報提供の方法が適切でなかったことが考えられる。調査結果の報告および啓発活動を、医局会での報告とDIニュースへの掲載という方法で行ったTic、FおよびBでは、啓発活動後の調査においても検査実施に変化は認められなかった。これに対して、上記の方法以外に直接処方医とディスカッションを行ったAおよびThiaで啓発活動後の調査において、検査実施率およびその頻度が上昇した。こ

表5. 検査値異常を示した患者数

	第1回目			第2回目		
	種類	グレード*	人数	種類	グレード*	人数
フルタミド	なし	なし	0	肝	I	1
アカルボース	肝	I	1	肝	I	2
ベンズプロマロン	肝	I	3	肝	I	3
		II	2		II	1
チアマゾール	血	I	1	血	I	2
塩酸クロピジン	肝	I	6	肝	I	6
		III	1		II	3
	血	I	12	血	I	11
		II	4		II	1
		III	2			

(調査期間中に検査値が変動し、値がグレード1以上であった患者数を示す。)

肝: 肝機能障害、血: 血液障害

* 副作用の重篤度分類基準におけるグレード(旧厚生省)

のことは、情報提供の方法の違いが一部、検査実施率へ影響したものと考えられる。したがって、適正な検査を実施するためには、医局会での報告およびDIニュースへの掲載だけではなく、各科部長への結果報告、各科カンファレンスでの情報提供および処方医と個別でディスカッションを行うなど徹底した情報伝達を行うことが必要であると考ええる。

塩酸クロピジン安全性情報⁴⁾(平成13年11月)では、重篤な副作用症例の約77%では適正な検査が行われておらず、また、塩酸クロピジンの2度目の緊急安全性情報¹⁾(平成14年7月)では、適切な検査が行われていた群では行われていなかった群に比べて明らかに副作用の重篤度が低かったと報告されている。このことは、適正な検査の実施が副作用の予防、早期発見に非常に重要であることを示している。

そこで、次の段階として、検査が行われているかどうかだけでなく、検査結果を把握し、特に異常値を示した患者のカルテ調査を行うなど、副作用の発生状況の調査も併せて行う必要がある。また、最終的には検査の実施率と副作用の発生率の関係を明らかにしたいと考えている。さらに、患者に対しても検査の必要性に関する教育を行い、「自分の身は自分で守る」という意識を患者自身が持つことも重要ではないかと思われた。

当院に限らず、副作用防止のための検査実施に対する認識はまだ十分でないとする報告もあり^{5,6)}、その原因の一つとして、添付文書上の記載が不明瞭なことを挙げている⁷⁾。表現のあいまいさについては水野ら⁸⁾が詳細に検討し報告しているが、われわれもこの問題に着目し、添付文書に「定期的に検査を行うこと」と記載された当院採用医薬品を販売している全メーカーに、「定期的に」とはどのくらいの期間を想定しているのか問い合わせた。その結果、あいまいな回答が多く、「患者様の容体により時期は決めてください」が代表的な答えであった。本来「定期的に」とは「容体が良くて悪くても決められた期間内に」という意味と認識しており、PDR (Physicians' Desk Reference)等の明確な表現がわが国に

においても必要であると考ええる。

われわれ医療現場の薬剤師の役割は、定期的な検査を必要とする薬剤(すなわち定期的に検査を行っていないければ重篤な副作用の発見が遅れる可能性のある薬剤)の把握と適正な検査実施期間の整理を行い、医師に明確な情報を伝えることである。松本ら⁷⁾が報告したように、当院においても独自の資料を作成し、医師に情報提供していきたい。そして患者に対しても薬剤管理指導および薬剤情報提供書等を通じて定期的な検査の必要性に関する啓発活動を行っていきたいと考えている。

加えて、今回調査対象とした薬剤以外にも、定期的な検査を必要とする薬剤は多数存在することから、今後も同様の調査・報告を継続して行い、検査の重要性に対する認識を広め、医薬品の適正使用につながる活動を行っていきたいと考えている。

引用文献

- 1) 医薬品緊急安全性情報 No. 98-1, 99-1, 99-2, 02-2.
- 2) 医薬品安全性情報(DSU) No. 172, No. 174.
- 3) 谷山正好, 西村文女, 東辻未恵, 河合美奈, 田本真一, 畦倉久紀, 成田記念病院における診療会計情報を用いた薬剤性肝障害モニタリングの試み, 臨床薬理, **33**, 415-416(2002).
- 4) 塩酸クロピジン安全性情報(平成13年11月).
- 5) 楠岡英雄, 是恒之宏, 井上通敏, 塩酸塩酸クロピジン投与開始時の副作用監視の実施状況-診療支援システムを用いた検討, 臨床薬理, **33**, 35-36(2002).
- 6) 後藤伸之, 萱野勇一郎, 白波瀬正樹, 八田壽夫, 脇屋義文, 政田幹夫, 薬剤疫学(45) 塩酸クロピジンの副作用モニタリング, 臨床薬理, **33**, 419-420(2002).
- 7) 松本美香, 大谷道輝, 馬島裕子, 並木路広, 假家悟, 内野克喜, 医療用医薬品添付文書の肝・腎機能検査の記載方法に関する問題点とその改善, 医療薬学, **28**, 450-455(2002).
- 8) 水野麻里子, 朝倉俊成, 添田孝, 野崎征支郎, 医療用医薬品添付文書で用いられている表現の現状について, 日病薬誌, **35**, 1299-1302(1999).