

## 薬剤安全管理モニタリング体制の構築と効果

佐々木英久,<sup>\*,a</sup> 土井啓員,<sup>a</sup> 石井敏浩,<sup>a</sup> 金井三良,<sup>a</sup>  
根間敏郎,<sup>b</sup> 伊藤嘉晃,<sup>c</sup> 宮下 洋,<sup>c</sup> 白井厚治<sup>d</sup>

## Establishment and Effect of the Drug Safety Management Monitoring System

Hidehisa SASAKI,<sup>\*,a</sup> Hirokazu DOI,<sup>a</sup> Toshihiro ISHII,<sup>a</sup> Saburo KANAI,<sup>a</sup>  
Toshiro NEMA,<sup>b</sup> Yoshiaki ITOH,<sup>c</sup> Yoh MIYASHITA,<sup>c</sup> and Kohji SHIRAI<sup>d</sup>*Departments of Pharmacy,<sup>a</sup> Internal Medicine,<sup>c</sup> and Clinical Laboratory Medicine,<sup>d</sup> Sakura Hospital,  
School of Medicine, Toho University, 564-1 Shimoshizu, Sakura City 285-8741, Japan and  
Mitsubishi Chemical BCL,<sup>b</sup> 3-1 Shimura, Itabashi-ku, Tokyo 174-0056, Japan*

(Received June 5, 2003; Accepted July 9, 2003)

Early detection and early treatment of adverse drug reactions have recently become more important. It is natural that physicians should treat adverse drug reactions carefully, but it is also important to establish a system for their early systematic detection and treatment. Therefore, by comparing current data with that preserved in our clinical laboratory's data management registry and identifying values significantly different from earlier values, we established a screening system for any condition which may have a possible relationship with drugs and feeds back the results to the physician(s) in charge (drug safety management monitoring system). The effectiveness of the system was then evaluated. The subjects were outpatients who visited the Diabetes Endocrine Metabolism Center of our hospital during a six-month period. Cases where the possibility of a relationship between abnormal changes of laboratory data and drugs was not ruled out were reported to the attending physician using a drug safety monitoring report form. In 14 of 34 cases reported, a relationship with drugs could not be ruled out. Two of these 14 cases were reported to the Ministry of Health, Labour and Welfare because they were serious. Therefore, it was concluded that this system was useful for early detection of adverse reactions.

**Key words**—drug safety management monitoring system; adverse drug reaction; laboratory value; pharmacist; Diabetes Endocrine Metabolism Center

## 緒 言

近代医学において医薬品の開発は目覚ましく、患者は治療上多大な恩恵を受けている。その反面、ソリブジン事件<sup>1-3)</sup>や血液製剤による HIV 感染<sup>4)</sup>、トログリタゾンによる重篤な肝機能障害<sup>5-8)</sup>など医薬品が原因となる有害事象が相ついで発生し、薬物の副作用を早期に発見し治療することがより一層大切になってきている。それに対して個々の医師が注意深く治療を行うことは当然であるが、組織的に薬剤師と検査技師がこれを行うシステムの構築も重要と考えた。<sup>9-15)</sup>しかし、臨床検査値の変動と薬剤投与との関係を漏れなく検索する作業には多大の労力を

要し、また、個人差により検出の基準が曖昧になる恐れがある。<sup>16,17)</sup>そこで、我々は当院臨床検査部のデータ管理システムに内蔵する前回値と比較し、差の顕著な数値を検出するシステムを利用し、薬剤との関係をスクリーニングし、担当医にフィードバックすることで、副作用の早期発見につなげることができるかどうかを検討した。

## 方 法

**1. 対象** 対象は、当院糖尿病内分泌代謝センター受診中の外来患者（平均 138 名/日）で、調査期間は、2002 年 6 月から 2002 年 11 月までの 6 ヶ月間とした。調査期間中、糖尿病内分泌代謝センターの 1 日平均採血件数は、83.5 件であった。これは、外来採血全体の 29.6% に相当する。なお、本調査は、病院の許可を得て実施した。報告書を作

<sup>a)</sup> 東邦大学医学部附属佐倉病院薬剤部、<sup>b)</sup> 同内科、<sup>c)</sup> 同臨床検査医学、<sup>d)</sup> 三菱化学 BCL  
e-mail: sasakkyi@sakura.med.toho-u.ac.jp

成した患者には薬剤との関係を解析することを説明し、その内容について研究発表することに関して口頭で承諾を得た。

**2. 異常変動値設定基準** 前回値との差が顕著な数値を検出する設定基準（異常変動値設定基準）を Table 1 に示す。この基準は、厚生労働省が定めた「医薬品副作用の重篤度分類基準」を参考に、医師との話し合いのもとで取り決めた。例えば、AST を例にとると、グレード 1 は 50 IU/l/37°C 以上、グレード 2 は 100 IU/l/37°C 以上、グレード 3 は 500 IU/l/37°C 以上である。検査項目によって異なるが、AST の場合、中等症にあたるグレード 2 以上を有害事象の報告対象と考え、100 IU/l/37°C を基準とし、前回値との差が 50 IU/l/37°C 以上の値を異常値とみなした。

**3. 方法** 薬剤安全管理モニタリング体制を Fig. 1 に示す。外来患者の診察が終了した後、臨床検査部のデータ管理システムを利用し、異常変動値設定基準に該当した患者のリストを出す。その中から、患者個々の最近 5 回前（約半年間）の検査変動が、厚生労働省ガイドラインの医薬品副作用の重篤度分類基準においてグレード 2 以上となった症例や検査値変動上、薬物の副作用が疑われる症例を抽出する。薬剤部にて、対象患者の検査値異常と薬歴を照合し解析する。検査値異常変動と薬剤投与との関係は、Karch ら<sup>18)</sup>の被疑薬チェック方式のフローチャート（Fig. 2）を参考に検討する。検査値異常変動と薬剤との関わりが否定できないものは、薬剤安全性モニタリング報告書（Fig. 3）を作成し、即日、

担当医に報告する。

この体制を評価するため、医師へ報告した症例に関して、検査項目と薬剤別の分布、報告に対する医師の対応とその後の経過を調査する。

結 果

**1. 有害事象報告症例** 調査期間中、異常変動値を検出した症例は、1392 症例（平均 13 症例/日）認めた。そのうち、薬物の副作用が疑われる 116 症例に関して薬歴を確認した。薬歴と検査値変動を照合、解析した結果、34 症例が検査値変動と薬剤との関係が否定できず、薬剤安全性モニタリング報告書を作成し、担当医に報告した。検査値変動と薬剤との関係の判断は、被疑薬にもよるが、処方開始された次の採血時（4—8 週間毎）の検査値から異常変動傾向を認めたものに関して薬剤安全性モニタ

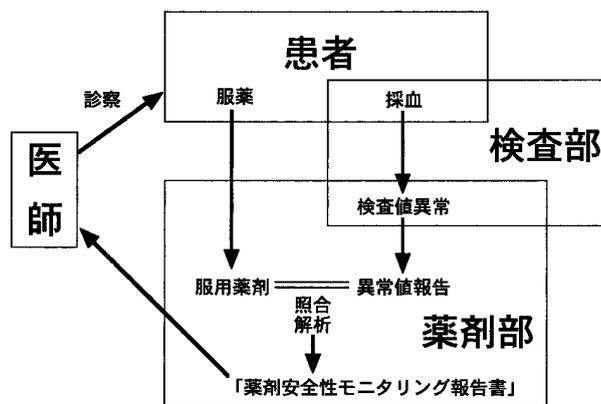


Fig. 1. The Drug Safety Management Monitoring System

Table 1. Criteria for Abnormal Changes in Laboratory Values (Extract in Part)

項目	基準値	検出差	項目	基準値	検出差
T-P	6.7—8.3 g/(dl)	1.5	Cr	M: 0.8—1.3 mg/(dl) F: 0.6—1.1 mg/(dl)	1.0
alb	3.8—5.3 g/(dl)	1.0	CRP	0.7 mg/(dl) 以下	5.0
AST	10—40 IU/l/37°C	50	BS	70—109 mg/(dl)	100
ALT	10—40 IU/l/37°C	50	RBC	M: 430—570×1000/( $\mu$ l) F: 380—500×1000/( $\mu$ l)	100
LDH	110—230 IU/l/37°C	200	Hb	M: 13.5—17.5 g/(dl) F: 11.5—15.0 g/(dl)	2.5
ALP	110—230 IU/l/37°C	200	Ht	M: 39.7—52.4% F: 34.8—45.0%	7.5
$\gamma$ -GTP	M: 70 IU/l/37°C 以下 F: 40 IU/l/37°C 以下	50	WBC	3300—9000( $\mu$ l)	5000
T-Bil	0.2—1.1 mg/(dl)	5	Plt	14.0—34.0×1000/( $\mu$ l)	10.0
CPK	M: 60—270 IU/l/37°C 以下 F: 40—150 IU/l/37°C 以下	250			
BUN	8—23 mg/(dl)	15			

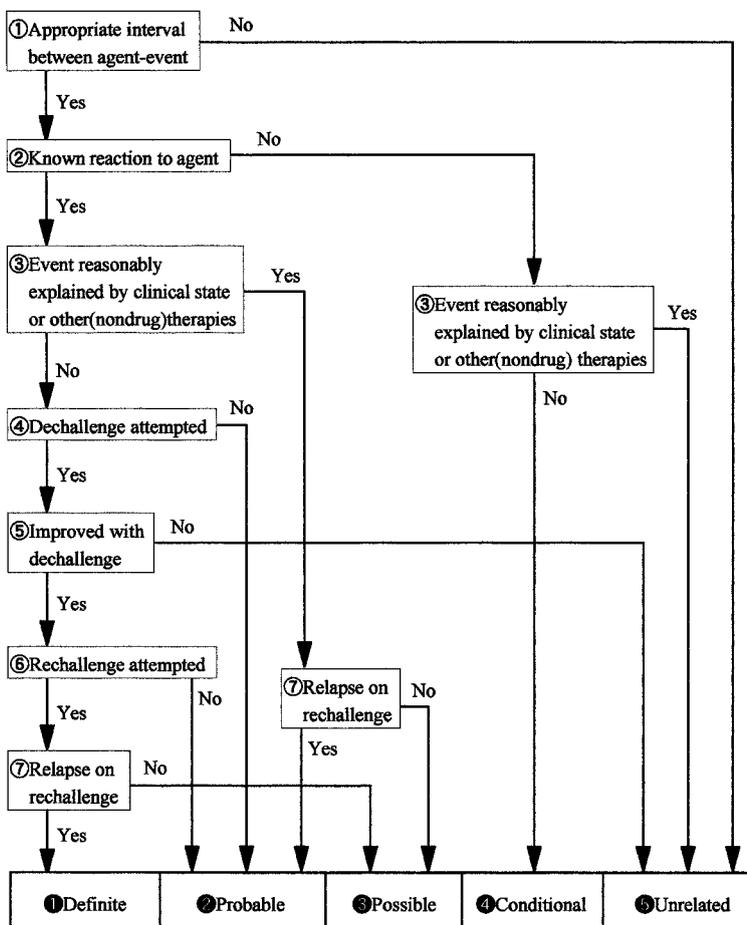


Fig. 2. The Flow Chart for Checking a Suspected Drug Developed

リング報告書にて報告した。これらの作業に要した時間は、検査値異常変動を認めただち、薬物の副作用が疑われる患者の抽出に約30分/日、薬歴との照合と解析に約30分/日、薬剤安全性モニタリング報告書を作成に約10分/件であった。

2. 薬剤安全性モニタリング報告書で報告した異常変動検査値と被疑薬の分布 Figure 4(a)は、検査変動と薬剤との関係が否定できない34症例中の検査値異常(79件)を検査項目別に円グラフに示した。過半数(40件)が肝障害に関する検査項目で、ついでCPK上昇15件、腎障害13件の順であった。また、薬剤安全性モニタリング報告書で報告をした被疑薬剤を薬効別にFig. 5に示した。被疑薬剤は、降圧剤6件(エースコール錠、プロプレス錠、レニベース錠、コニール錠、カルスロット錠、インデラル錠)、高脂血症剤6件(メバロチン錠、リポバス錠、リピトール錠、エパデールSカプセル)、抗アレルギー剤5件(アレロック錠、ジ

ルテック錠)、糖尿病用剤5件(イノレット30R注、ヒューマカート3/7注、ファスティック錠、オイグルコン錠)、血小板凝集抑制剤(パナルジン錠、バファリン81mg錠)、尿酸生成阻害剤(サロベール錠)、抗ウイルス剤(ゾピラックス錠)、漢方薬(芍薬甘草湯)、健康食品(スーパーレティン)、抗精神病薬(レキソタン錠、ドグマチールカプセル)、抗生剤(フロモックス錠)、消化性潰瘍剤(ガスター錠)、抗甲状腺ホルモン剤(メルカゾール錠)であった。

3. 薬剤安全性モニタリング報告書での報告に対する医師の対応とその後の経過 34症例中、被疑薬が中止となったのは14症例、被疑薬の継続は20症例であった。報告書を作成する前に医師が薬剤による副作用と判断していた症例は、被疑薬を中止した14症例中6症例であった。被疑薬が中止となった14症例に関しては、薬剤安全性モニタリング報告書による報告後の医師の対応と検査値変動を

## 薬剤安全性モニタリング報告書

先生御中

2002年9月11日

Rp)

← パナリジン 2T  
 シンレス7ル4T  
 コレバイン 6T

5/1 ~  
 リピトール 1T

←

患者情報				
性別	女性	年齢	昭和23年03月28日	
病棟	08/11-0324	07/02-0345	06/01-0979	03/05-0338
診療科	糖尿病	糖尿病	糖尿病	糖尿病
検査項目				
AST	16	11	11	21
ALT	24		19	23
CPK	5836	5207	5472	5209
SPR	804			115
AMY	116			
AMY	1.0	0.9		0.7
AMY	5.2			4.8
AMY	253	247	295	295
AMY	107	80	74	175
AMY	38		41	27
AMY	190			200
AMY	ハッ			ハッ

コメント: 9/11の採血緊急度 (診察前・当日)

CPKの急激な上昇を認めました。

時期的、副作用内容的にリピトールの可能性が高いと  
 考えます。外傷性も考慮し、経過を見て検討でしょうか?  
 御確認を願います。

土井 裕真

薬剤部 佐々木 英久

Fig. 3. A Drug Safety Monitoring Report

Table 2 に、被疑薬が中止となった 14 症例中の検査値異常 (41 件) を検査項目別に円グラフで Fig. 4(b) に示した。被疑薬が中止となった 6 症例 (Table 2 の症例番号 4, 5, 6, 7, 11, 13)、被疑薬を継続した 2 症例に関しては、次回の予定受診日より早期に受診して頂くよう患者に連絡した。また、被疑薬が中止となった 3 症例 (Table 2 の症例番号 3, 4, 13)、被疑薬を継続した 6 症例に関しては、次回受診時の採血が診察後の症例や採血なしの症例をすべて診察前の採血に変更した。被疑薬を中止した Table 2 の症例番号 5 と 6 の 2 症例に関しては、重篤度が高いため厚生労働省に報告した。指摘薬中止群

ではすべて改善傾向を認めた。なお、CPK 上昇の報告 13 症例中 9 症例は、検査日前日のマラソンや、久しぶりの検査日前日の剣道、検査日前々日のお祭りなどによる過度の運動によるものだった。医師が被疑薬を継続した 20 症例のうち、CPK 上昇を認めた 9 症例に関しては、診察で過度の運動を確認されており、経過観察となった。当院から電話連絡し、早期に受診して頂いた 2 症例は、服用継続にても採血結果が改善されていたため継続となった。他の被疑薬を継続した症例に関しては、本態性のものと判断 (6 症例)、非重篤と判断 (3 症例) し経過観察となった。

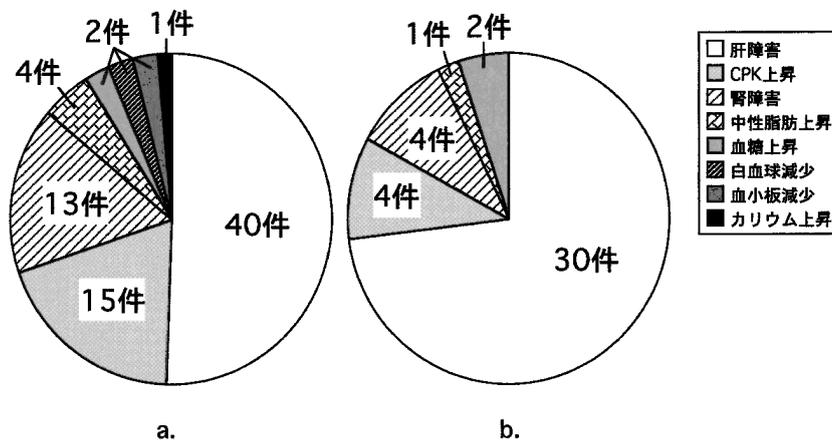


Fig. 4. Abnormal Changes in Laboratory Values which Reported the Possibility of a Detrimental Phenomenon  
 a: Abnormal changes in laboratory values of all cases reported (34 cases). b: Abnormal changes in laboratory values of the cases which stopped the suspected drugs (14 cases). Hepatopathy: AST, ALT, LDH, ALP,  $\gamma$ -GTP, Nephropathy: SCr, BUN, UA

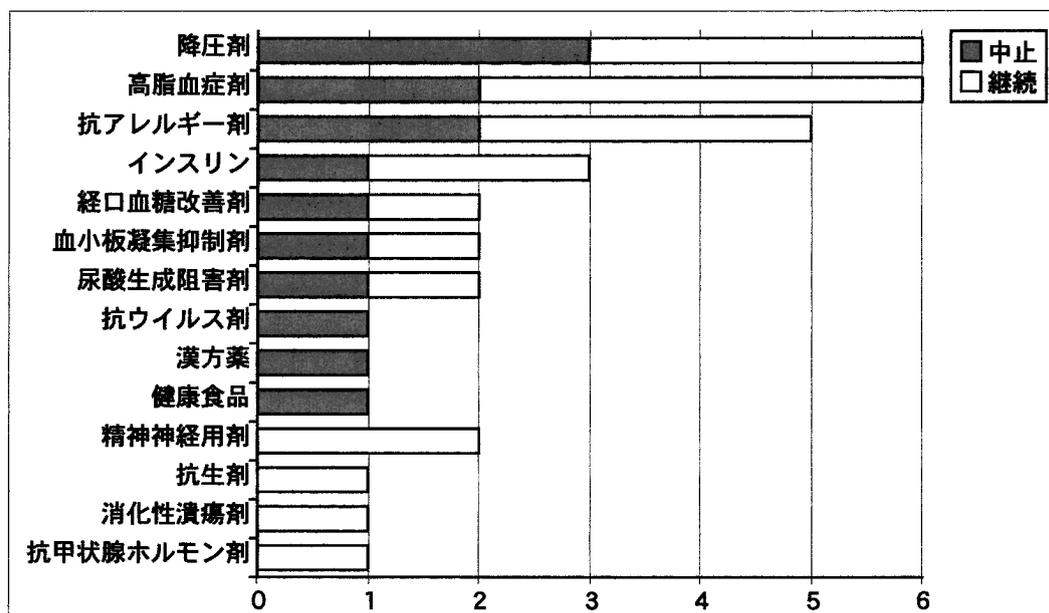


Fig. 5. The Drugs which Reported the Possibility of a Detrimental Phenomenon, and Progress after a Report

考 察

近年、薬剤管理指導業務の普及により、入院患者には、薬剤副作用の早期発見に努めることができるようになったが、外来患者には十分なフォローができていない。患者個々の副作用を予測することは困難であるが、早期に発見して副作用による障害を最小限度に留めることが大切である。そこで、我々は臨床検査値に目を向け、副作用早期発見の一助になればと、今回の方法でモニタリングを行った。

6カ月の実施期間において、薬剤安全性モニタリング報告書にて医師へ報告した34症例中14症例(厚生労働省に2症例報告)で、薬剤との関係が否定できない症例を発見できた。また、報告書を作成する前に医師が薬剤による副作用と判断していた症例は、被疑薬を中止した14症例中6症例であり、薬剤安全管理モニタリング体制により、半分以上の症例で早期に副作用が疑われる症例を発見することができた。検査値異常変動内容は、肝機能障害が過半数を占め、腎機能障害、CPK上昇、血液などの

Table 2. Progress of the Cases which Stopped the Suspected Drugs

イニシャル	被疑薬	報告後の医師の対応	異常検査 変動項目	検査値変動			
				報告前	報告時	報告後(中止後期間)	
1	S・Y	アレロック	中止	γ-GTP	91	276	49 (8週間)
				TG	242	848	270 (8週間)
2	E・K	プロプレス	アダラート CR に変更	CPK	303	1007	383 (3週間)
3	K・S	メルカゾール インデラル	インデラル中止	GPT	37	95	50 (4週間)
				BUN	9	30	13 (4週間)
				T-Bil	0.4	1.3	0.5(4週間)
4	M・M	芍薬甘草湯	中止	CPK	160	1483	443 (2週間)
5	D・T	ジルテック	中止	AST	36	762	107 (10週間)
				ALT	38	999	227 (10週間)
				LDH	168	891	195 (10週間)
				ALP	164	427	232 (10週間)
				Cr	1.3	3.2	1.3(9週間)
6	S・E	エースコール	カルデナリンに変更	BUN	23	44	21 (9週間)
				UA	7.6	13.7	9.2(9週間)
				AST	36	248	53 (2週間)
7	S・K	スーパールテイン	中止	ALT	42	222	105 (2週間)
				ALP	181	652	350 (2週間)
				γ-GTP	126	758	496 (2週間)
8	M・A	サロベール	中止	CPK	261	901	232 (4週間)
9	T・H	リピトール	中止	CPK	172	804	190 (4週間)
10	J・C	ファスティック	中止	AST	32	129	48 (4週間)
				ALT	50	235	72 (4週間)
				LDH	222	343	245 (4週間)
				ALP	378	700	364 (4週間)
				AST	18	433	127 (4週間)
11	S・T	イノレット 30R	ヒューマカート 3/7 に変更	ALT	17	310	106 (4週間)
				LDH	195	406	181 (4週間)
				T-Bil	0.5	1.6	0.7(4週間)
12	H・J	リポバス	メパロチンに変更	ALT	40	199	44 (7週間)
13	I・S	ゾピラックス	中止	γ-GTP	44	124	40 (7週間)
				Bs	141	212	168 (3週間)
14	U・N	パナルジン	中止	HbA1c	6.4	6.7	6.5(3週間)
				AST	24	44	18 (3週間)
				ALT	33	107	18 (3週間)
				LDH	165	227	181 (3週間)
				ALP	257	675	259 (3週間)
				γ-GTP	129	374	106 (3週間)
				AST	17	90	30 (4週間)
ALT	9	63	27 (4週間)				
ALP	216	801	225 (4週間)				
γ-GTP	34	417	67 (4週間)				

重篤度の高いものであった。過半数を占めた薬物性肝障害に関する知見は急速に増大しつつあり、ほとんどすべての薬物が肝障害を示す可能性があると考えられる。門奈によれば、原因薬物として、抗生物質が最も多く 30% を占め、ついで中枢神経作用

薬、化学療法薬、循環器作用薬、消化器作用薬、内分泌系作用薬、ホルモン剤の順で報告されている。<sup>19)</sup> 今回我々は、糖尿病や高脂血症の患者を対象としたため、報告されている順位とは違った結果となったと思われる。薬剤安全性モニタリング報告書

で報告した 13 症例中被疑薬が継続して投与された 9 症例の CPK の上昇はすべて過度の運動が原因であった。CPK の上昇は種々の原因にて起こるが、一般的には外傷性と非外傷性に分類され、非外傷性はさらに感染性、代謝性、薬剤起因性に細分類される。よって、CPK の上昇は、それが外傷性であることも考慮し、医師に報告する必要がある。これまで紹介のあった原因薬剤としては、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、クロフィブラート系薬剤、ニューキノロン系抗菌剤、精神神経用剤、全身麻酔薬などがある。<sup>20-25)</sup> 我々の結果は、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、降圧剤、尿酸生成抑制剤、漢方薬のそれぞれ

1 例が被疑薬であったが、すべて副作用としては、報告されているものであった。

今後の検討事項として、患者に服薬説明する時には、副作用について患者に不安感を与えないように具体的な症状を説明して使用中に起きた異常を、医師、薬剤師に連絡をするシステムも必要である。医療従事者側として、当院では平成 10 年から個々の患者に対し、使用禁止薬剤が 1 つでもあると、カルテの用紙を赤色へ変更し、注意を促している。また、患者には禁忌薬剤カード (Fig. 6) を携帯してもらい、当院に限らず医療機関受診の際に医師への提示をお願いしている。今回、発見された 14 症例

表面

## 禁忌薬剤カード

このカードは投与してはいけないお薬、あるいは投与することにより有害事象が起こる可能性のあるお薬を明記しています。他の科や他の病院で診療を受ける時には必ず担当医にお見せください。また、薬局でお薬を買う時にも必ず薬剤師にお見せください。

東邦大学医学部附属佐倉病院  
〒285-8741 千葉県佐倉市下志津564-1  
TEL:043-462-8811(内線2476)  
ご不明な点がございましたら、ご相談ください。

裏面

登録番号	-	診療科名	科/主治医
お名前	(生年月日: 年 月 日生)		
住所	電話		
禁忌薬剤名			
1	(禁忌・有害事象)		
2	(禁忌・有害事象)		
3	(禁忌・有害事象)		

Fig. 6. Contraindicated-Drug Cards

についてもカルテの用紙を赤色に変更し、禁忌薬剤カードを配布した。

全体として、このモニタリング体制は、より迅速に副作用を発見でき、患者の QOL の点から有用であるものと思われた。今後は、全診療科を対象として行い、チーム医療における薬剤師の担う役割を高めていきたい。

#### REFERENCES

- 1) Ozawa N., *J. Toxicol. Sci.*, **21**, 323-329 (1996).
- 2) Kato R., *Farumashia*, **31**, 969-1025 (1995).
- 3) Iga T., Sawada Y., *The Pharmaceuticals Monthly*, **38**, 448-897 (1996).
- 4) Tasaki T., Ohto H., *Nippon Rinsho*, **55**, 2214-2218 (1997).
- 5) Lebovitz H. E., Kreider M., Freed M. I., *Diabetes Care*, **25**, 815-821 (2002).
- 6) Chaudhry M. U., Simmons D. L., *J. Ark. Med. Soc.*, **98**, 16-19 (2001).
- 7) Kawano M., Kanazawa Y., *Nippon Rinsho*, **58**, 421-425 (2000).
- 8) Kuzuya T., *Nippon Rinsho*, **58**, 364-369 (2000).
- 9) Kataoka S., Ohe K., Mochizuki M., Ueda S., *Yakugaku Zasshi*, **122**, 113-116 (2002).
- 10) Joshi M. P., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **53**, 89-94 (1997).
- 11) Beaird S. L., Coley R. M., Blunt J. R., *Ann. Pharmacother.*, **28**, 707-711 (1994).
- 12) Llerena A., Ohman B., Alvan G., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **49**, 87-89 (1995).
- 13) Moore N., *Drug Safety*, **24**, 1-7 (2001).
- 14) Bond C., Matheson C., Williams S., William P., Donnan P., *Br. J. Gen. Pract.*, **50**, 271-275 (2000).
- 15) Meyboom R. H., Egberts A. C., Edwards I. R., Hekster Y. A., de Koning F. H., Gribnau F. W., *Drug Safety*, **16**, 355-365 (1997).
- 16) Hall M., McCormack P., Arthurs N., Feely J., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **40**, 173-175 (1995).
- 17) Olsson T. N., Backstrom M., Mjorndal T., *Pharmacy World & Science*, **19**, 114-115 (1997).
- 18) Karch F. E., Lasagna L., *Clin. Pharm. Therap.*, **21**, 247-254 (1977).
- 19) Monna T., *Integrated Handbook of Internal Medicine*, **5**, 12-19 (1992).
- 20) Bregestovski P. D., Bolotina V. N., *Biochem. Acta*, **48**, s382-a387, (1989).
- 21) Laaksonen R., Ojala J. P., Tikkanen M. J., Himberg J. J., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **46**, 313-317 (1994).
- 22) Corpier C. L., Jones P. H., Suki W. N., Lederer E. D., Quinones M. A., Schmidt S. W., Young J. B., *JAMA*, **260**, 239-341 (1986).
- 23) Smith P. F., Eydeloth R. S., Grossman S. J., Stubbs R. J., Schwatz M. S., Germershausen J. I., Vyas K. P., Kari P. H., MacDonald J. S., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **257**, 1225-1235 (1991).
- 24) Quion J. A. V., *Clin. Pharmacokinet.*, **27**, 94-103 (1994).
- 25) Buckley P., Hutchinson M., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **58**, 271-273 (1995).