

診療報酬改訂に伴う「投与日数規制の原則廃止」の
薬物療法管理に及ぼす影響河添 仁,^a 飯原なおみ,^{*,b} 土居智明,^a 森田修之^cImpact of Prescription-term Deregulation with Revised Medical Service Fees on
Drug Therapy ManagementHitoshi KAWAZOE,^a Naomi IIHARA,^{*,b} Chiaki DOI,^a and Shushi MORITA^c

Department of Pharmacy, Kagawa University Hospital,^a 1750-1 Ikenobe, Miki-cho, Kita-gun, Kagawa 761-0793, Japan, Faculty of Pharmaceutical Sciences at Kagawa Campus, Tokushima Bunri University,^b 1314-1 Shido, Sanuki City 769-2193, Japan, and Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hiroshima International University,^c 5-1-1 Koshinkai, Hiro, Kure City 737-0112, Japan

(Received May 23, 2005; Accepted September 26, 2005; Published online October 4, 2005)

The proclamation of April 2002 of a Ministry of Health, Labor and Welfare ordinance has enabled doctors to prescribe drugs for an outpatient without a limit on the length of prescription terms except for a few drugs. There is a concern that the prescription-term deregulation could cause careless drug therapy management in order to extend the interval between patient hospital visits. The purpose of this study is to make pre- and post-deregulation comparisons of two items, prescription terms and implementation of clinical examination that complied with package-insert precautions, and to discuss the approaches to increase safety. Prescription terms have lengthened progressively. In the pre-regulation period of January to March 2002, the mean prescription term was 19.9 days; in the post-regulation period of July to September 2002, it was 24.9 days; and in July to September 2003, 28.6 days. Even for anti-tumor agents, there were prescriptions over 90 days after deregulation. There was no significant difference between the pre- and post-deregulation compliance ratios for the package-insert precautions in eight drugs of investigated nine. However, one case had a delay in detection of liver dysfunction, which was caused by deviation from the once-a-month testing indicated in the package-insert precautions for prolonged prescription terms. The evidence suggested that the deregulation led to negligent drug therapy management. To assure safe therapy, the following should be addressed: first, sufficient function of a computerized prescriber order entry system and second, creation of a new framework with pharmacists' active involvement such as collaborative therapy management with physicians.

Key words—pharmacoepidemiology; drug therapy management; outpatients; prescription terms; clinical examination; drug safety

緒 言

医薬品の副作用による死亡事例の報告があとを絶たない。^{1,2)} 事例報告のたびに医師や患者への医薬品情報の伝達並びに医薬品投与後の患者フォローなど薬物療法管理の不十分さが指摘されている。患者が安心して治療を受けることができるように、薬物療法を不十分にしている要因を分析して薬物療法管理を万全とするための体制やシステムを構築し運用方法を検討していく必要がある。

薬物療法管理に医療保険制度改革が影響を及ぼしている可能性が考えられる。2002年4月、診療報酬改定に伴って「保険医療機関及び保険医療費担当規則」が一部改正され、医薬品処方における投与日数の制限が原則廃止された（「投与日数規制の原則廃止」と略す）。³⁾ 改正以前においては、投与日数は原則として14日分であり、14日分を超えて処方することが認められる医薬品については投与できる「薬の種類」、「対象疾患」、「投与可能な日数」が規定され、「投与可能な日数」の限度は内服薬では1回30日分又は90日分、外用薬では1回30日分と定められていた。⁴⁾ ところが、この2002年度の「投与日数規制の原則廃止」により、麻薬、向精神薬及

^a香川大学医学部附属病院薬剤部, ^b徳島文理大学香川薬学部, ^c広島国際大学薬学部
e-mail: iiharan@kph.bunri-u.ac.jp

び薬価収載1年未満の新医薬品など一部の医薬品を除いて、医師は「予見することができる必要期間」に従って何日分でも処方することが可能になった。この結果、受診間隔は長引いて治療経過の観察が不十分となり安全な薬物療法が遂行できなくなるのではないかと危惧されている。^{4,5)}

この「投与日数規制の原則廃止」に関する調査報告はわずかに存在する。⁵⁻⁷⁾しかしながら、それらの報告は処方日数の変化を概観したものであり、個々の医薬品の分析結果を基に薬物療法の安全性について論じたものではなく、また「投与日数規制の原則廃止」以後の影響を経時的に評価したものではなかった。さらに、この「投与日数規制の原則廃止」が実際の薬物療法管理にどの程度影響を及ぼしているかを評価したものではなかった。

本研究は「投与日数規制の原則廃止」の薬物療法管理への影響を評価する目的で、「投与日数規制の原則廃止」前後における投与日数並びに医療用医薬品添付文書（添付文書と略す）で規定されている最大投与日数や定期的検査実施の遵守状況について調査し、薬物療法安全性確保のための方策について考察することにある。

方 法

1. 投与日数の調査 投与日数調査において対象とした処方は、香川大学医学部附属病院で発行された外来（院内、院外の両者を含む）内服処方とし、頓服処方並びに救急部、救命救急センターの処方除いた。調査医薬品は、これら処方のうち3期間（「投与日数規制の原則廃止」以前：第1期2002年1—3月、「投与日数規制の原則廃止」以後：第2期2002年7—9月、第3期2003年7—9月）を通して処方された医薬品とし、投与日数が制限されているa) 治験薬、b) 薬価収載日が2001年1月1日以降の医薬品、c) 厚生労働大臣が定める1回14日分を限度とする医薬品（麻薬、向精神薬）⁸⁾は除いた。結果として690品目が対象となった。

投与日数の推移を、医薬品別並びに薬効分類別に分析した。薬効分類には日本標準商品分類の81以下の3桁を用い、各薬効分類所属医薬品数の75%以上の品目において第3期の投与日数が第1期に比べて有意に延長していた場合、当該薬効分類を「投与日数の延長を認めた薬効分類」とした。なお、薬

効分類の所属医薬品数が少ない場合、例えすべての医薬品において投与日数の延長を認めたとしても、当該薬効分類を投与日数の延長を認めた薬効分類と断定することは困難であると考えて、所属医薬品数が10品目以上の薬効のみを分析対象とした。

副作用発現率が高くその程度が重症であることが知られている腫瘍用薬（薬効分類421, 422, 424, 429）においては、各薬効分類所属医薬品数が10品目未満であり薬効分類別評価は行わなかったが、医薬品別に投与日数の推移を分析した。腫瘍用薬の副作用発現率は各医薬品の添付文書より調査した。なお、本調査で用いた添付文書は、医薬品医療機器情報提供ホームページに2004年4月に掲載されていたものとした。

2. 添付文書記載内容の調査 添付文書記載内容の調査は、第3期における投与日数が30日を超えていた541医薬品を対象とした。調査項目は、添付文書に掲げられている、最大投与日数、定期的検査、警告文の内容とし、記載内容によってTable 1に示す基準でGrade別に医薬品を分類した。添付文書の表現が曖昧で医薬品分類の判断に苦慮した場合は3名の薬剤師で協議した。

3. 添付文書記載内容遵守状況の調査 「Grade 4 最大投与日数が規定」及び「Grade 3 定期的検査実施間隔が規定」されていた医薬品のうち、香川大学医学部附属病院での実態調査が可能であった9医薬品において、添付文書記載内容遵守状況を調査した。

対象医薬品は、添付文書で定められている事項が、調査機関のホストコンピュータ蓄積データから検索可能な医薬品とした。したがって、紙媒体のカルテ調査が必要な医薬品、例えば婦人科検査が規定されている医薬品や診断名の正確な確認が必要な医薬品は除外した。また、「投与開始後」に定期的検査が必要な医薬品については、大学病院では紹介患者が多く、薬歴の初回投与日を投与開始日とみなすことは難しいと考えて除外した。さらに「定期的に一の検査を行うなど観察を十分に行うこと」と表現されている医薬品については、検査をかならずしも要しないと解釈して除外した。例えばオダイン®錠125 mg「定期的（少なくとも1ヵ月に1回）に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること」では、医師による所見の観察があれば肝機能

Table 1. Criteria for Drugs Classification^{a)}

| Grade | 分類名 | 基準 |
|---------|--------------------------------|--|
| Grade 4 | 最大投与日数あり | 最大投与日数に関する記載がある。病名制限は含む。日数に判断を伴う場合（目標に、めどに、原則として、一ヵ月投与しても効果、改善が認められない場合）は除く。 |
| Grade 3 | 定期的検査（検査実施間隔の規定あり） | 定期的検査実施間隔の規定がある。 一月に1回、一検査を行うこと。 一月に1回、一検査を行うなど観察を十分に行うこと。 投与開始後一月間は一週に1回一検査を行うこと（行うなど）。 投与開始後一週間を目標として一検査を行い一。 投与初期一月間は定期的に一検査を行うこと（行うなど）。 ^{b)} |
| Grade 2 | 定期的検査 （検査実施間隔の規定なし「一を行うこと」） | 定期的に（血液などの）検査を行うこと。 規則的に一を測定しながら投与すること。 |
| Grade 1 | 定期的検査 （検査実施間隔の規定なし「一を行うなど」） | 定期的に（血液などの）検査を行うなど観察を十分に行うこと。 定期的に検査することが望ましい。 定期的な検査の実施を考慮する。 |
| Grade 0 | 定期的検査に関する記載がなく警告文のみ記載 | 最大投与日数、定期的検査に関する記載がなく、警告文のみ記載がある。 |

^{a)} いずれの Grade においても、「投与開始当初」、「一疾患」、「高齢者」など条件付きを含めた。日数に関する記述において判断が必要であった、「目標」、「めどに」、「一ヵ月投与しても効果、改善が認められない場合」の医薬品は、「Grade 4 最大投与日数」では含めなかったが、「Grade 3—1 定期的検査」では定期的な臨床検査の必要性があると考えて含めた。なお、対象を臨床検査のみとし、状態、症状、効果の確認、神経学的評価は除いた。婦人科の検査、眼科検査、心電図検査は検査に含めた。^{b)} 「投与初期一月間は定期的に一検査を行うこと（行うなど）」は、投与初期一月間における検査実施間隔の指定はないがその期間に少なくとも1回の検査が必要であると解釈して、検査実施間隔の規程ありとした。

Table 2. Items for Investigation^{a)}

| Grade | 医薬品名称 | 調査事項 |
|---------|-----------------------------------|--|
| Grade 4 | アリセプト [®] 錠 3 mg | 投与日数が2週間を超えていないか。 |
| Grade 3 | リーマス [®] 錠 200 mg | 1ヵ月に1回、血清リチウム濃度が測定されているか。 |
| Grade 3 | リパンチル [®] カプセル 150 mg | 3ヵ月に1回、肝機能検査（総ビリルビン、直接ビリルビン、GOT、GPT、 γ -GTP、LDH、ALP のいずれか）が測定されているか。 |
| Grade 3 | メタルカプターゼ [®] カプセル 100 mg | 1ヵ月に1回、血液検査（白血球数と血小板数）が測定されているか。 |
| Grade 3 | アクトス [®] 錠 30 mg | 3ヵ月に1回、肝機能検査（総ビリルビン、直接ビリルビン、GOT、GPT、 γ -GTP、LDH、ALP のいずれか）が測定されているか。 |
| Grade 3 | リドーラ [®] 錠 3 mg | 1ヵ月に1回、血液検査（赤血球数、血色素量、白血球数、白血球分類及び血小板数）が測定されているか。 |
| Grade 3 | リマチル [®] 錠 100 mg | 1ヵ月に1回、血液検査（白血球数と血小板数）が測定されているか。 |
| Grade 3 | リマチル [®] 錠 50 mg | 同上 |
| Grade 3 | アザルフィジン EN [®] 錠 500 mg | 3ヵ月に1回、血液検査（白血球数）と肝機能検査（総ビリルビン、直接ビリルビン、GOT、GPT、 γ -GTP、LDH、ALP のいずれか）と腎機能（血清クレアチニン）が測定されているか。 |

^{a)} メタルカプターゼ[®]カプセル 100 mg、リドーラ[®]錠 3 mg、リマチル[®]錠 100 mg、リマチル[®]錠 50 mg については、尿の定期的検査が規定されていたが正確に調査できないため調査項目から除外した。

検査は実施しなくてもよいと解釈した。

調査期間は「投与日数規制の原則廃止」以前の第1期時点並びに以後の第3期時点とし、第1期2002年1—3月、第3期2003年7—9月に前述の9医薬品が処方されていた患者を対象として、Table 2に示す調査項目の遵守の有無を調査した。遵守とは、アリセプト[®]錠 3 mg では調査期間内の最初の処方日から2週間以内にアリセプト[®]錠 5 mg に増量されていた場合とし、リーマス[®]錠 200 mg、メタルカ

プターゼ[®]カプセル 100 mg、リドーラ[®]錠 3 mg、リマチル[®]錠 100 mg、リマチル[®]錠 50 mg では調査期間における最初の処方日後1ヵ月以内に1度以上検査が行われていた場合とした。1ヵ月以内に医薬品が変更された場合、通院しなくなった場合、入院した場合は調査対象から除外した。リパンチル[®]カプセル 150 mg、アクトス[®]錠 30 mg、アザルフィジン EN[®]錠 500 mg では調査期間における最初の処方日後3ヵ月以内に1度以上検査が行われていた場合を

遵守とし、3ヵ月以内に医薬品が変更された場合、通院しなくなった場合、入院した場合は対象から除外した。

4. 長期投与による検査値異常症例の調査 添付文書記載内容遵守状況調査において定期的検査の遵守率が第3期において100%に達していなかった医薬品のうち、調査機関のホストコンピュータに蓄積されていた検査値情報からの検索が可能であった、リパンチル®カプセル 150 mg, メタルカプターゼ®カプセル 100 mg, アクトス®錠 30 mg, リドーラ®錠 3 mg, リマチル®錠 100 mg, リマチル®錠 50 mg の6品目について、第3期における処方状況と検査値異常の有無について調査した。検査項目はTable 2に示す項目とした。

5. 統計解析 投与日数の差の検定は、検定の多重性に配慮して、Kruskal-Wallisの順位検定において有意差が認められた医薬品においてのみ2群間の差をMann-Whitney U検定で比較した。なお、30例未満の場合は正確なMann-Whitney U検定を用いた。

投与日数の延長を有意に認めた医薬品比率の第2期と第3期における差の検定、並びに、添付文書遵守比率の第1期と第3期における差の検定は、Fisherの正確確率検定を用いた。

解析にはSPSS ver. 11.5を用いた。有意水準は両側0.05とした。

結 果

1. 投与日数の推移 投与日数の度数分布をFig. 1に示す。投与日数は平均で第1期19.9日、第2期24.9日、第3期28.6日と次第に延長してい

た。第1期では30日超過のレコード数は全体の1%に過ぎなかったが、第2期では30日超過は15%、第3期では29%を示し、度数分布の形状は次第に裾野が上昇して平坦化する傾向を示した。

投与日数の延長を有意に認めた医薬品は、690品目中第2期では321品目(46.5%)、第3期では413品目(59.9%)と、投与日数の延長を認めた医薬品の品目数は、「投与日数規制の原則廃止」直後よりその1年後に増加していた($p < 0.001$)。

投与日数の延長を認めた薬効分類は、「抗パーキンソン剤」、「血圧降下剤」、「血管拡張剤」、「消化性潰瘍用剤」、「その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬」、「糖尿病用剤」、「その他のアレルギー用薬」と、従来から長期投与が認められていた薬効がほとんどであった。

腫瘍用薬の投与日数の推移を医薬品別に分析したところ(Table 3)、腫瘍用薬20品目のうち、第1期に比し第2期において有意に投与日数が延長していた医薬品は12品目、第3期において有意に延長していた医薬品は14品目にも上り、第3期では投与日数の平均値が30日以上の医薬品が6品目もあった。

2. 添付文書記載内容 添付文書記載内容による医薬品分類結果をTable 4に、Grade 4, Grade 3に分類された医薬品名称をTable 5に示す。対象とした541医薬品のうち、「Grade 4最大投与日数が規定」されていた医薬品は5品目(0.9%)、「Grade 3, Grade 2, Grade 1定期的検査が必要」な医薬品は208品目(38.4%)あり、そのうち「Grade 3検査実施間隔が規定」されていた医薬品は35品目(6.5%)あった。また、警告文が記載さ

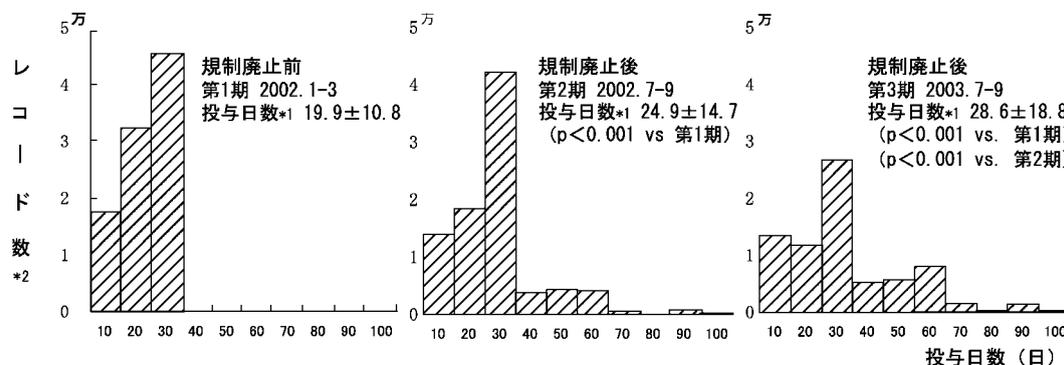


Fig. 1. Changes of Prescription Terms

*1 Mean ± S.D., *2 処方内の1医薬品を1レコードとしてカウントする。

Table 3. Prescription Terms of Anti-tumor Agents

| 医薬品名称 (副作用発現率%) | 規制廃止前 | | | 規制廃止後 | | | 規制廃止後 | | |
|--|----------------------|------------------------------------|-----------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------|
| | 第1期 2002.1—3 | | | 第2期 2002.7—9 | | | 第3期 2003.7—9 | | |
| | 投与日数 (日) | Mean ± S.D. (Max, n ^a) | p-value vs. 第1期 | 投与日数 (日) | Mean ± S.D. (Max, n ^a) | p-value vs. 第1期 | 投与日数 (日) | Mean ± S.D. (Max, n ^a) | p-value vs. 第1期 |
| オダイン [®] 錠 125 mg (29) | 14.0 ± 0 (14, 20) | | <0.001 | 29.7 ± 3.3 (36, 9) | | <0.001 | 51.8 ± 27.2 (90, 9) | | <0.001 |
| ノルバデックス D [®] 錠 20 mg (8.3) | 21.3 ± 8.2 (30, 107) | | <0.001 | 33.6 ± 22.3 (99, 78) | | <0.001 | 49.4 ± 23.8 (99, 76) | | <0.001 |
| クレマチン [®] 末 1 g/包 (1.0) | 13.9 ± 0.9 (14, 166) | | <0.001 | 27.0 ± 10.8 (84, 95) | | <0.001 | 42.9 ± 18.2 (90, 56) | | <0.001 |
| フェアストン [®] 錠 40 mg (17.4) | 19.2 ± 7.6 (30, 117) | | <0.001 | 25.5 ± 14.6 (99, 120) | | <0.001 | 40.7 ± 14.0 (60, 47) | | <0.001 |
| カゾデックス [®] 錠 80 mg (71.8) | 13.8 ± 1.5 (18, 74) | | <0.001 | 28.0 ± 6.9 (56, 60) | | <0.001 | 35.7 ± 23.1 (90, 56) | | N.S. |
| ユーエフテイ [®] カプセル 100 mg (14.8) | 14.2 ± 3.9 (30, 290) | | <0.001 | 23.7 ± 10.1 (60, 179) | | <0.001 | 34.3 ± 16.2 (90, 128) | | <0.001 |
| ユーエフテイ E [®] 顆粒 200 mg/g (14.8) | 12.9 ± 2.1 (21, 75) | | <0.001 | 22.7 ± 11.9 (84, 51) | | <0.001 | 27.6 ± 16.0 (90, 40) | | N.S. |
| バスタチン [®] カプセル 30 mg (4.2) | 26.0 ± 5.4 (30, 25) | | N.S. | 25.4 ± 8.6 (60, 39) | | N.S. | 26.6 ± 10.8 (63, 59) | | N.S. |
| エストラサイト [®] カプセル 140 mg (37.3) | 13.0 ± 2.7 (14, 42) | | <0.001 | 29.4 ± 2.7 (35, 13) | | <0.001 | 24.8 ± 14.8 (85, 25) | | 0.008 |
| ベサノイド [®] カプセル 10 mg (65.3) | 14.0 ± 0.0 (14, 8) | | 0.048 | 21.0 ± 5.7 (28, 4) | | 0.048 | 24.5 ± 6.1 (28, 11) | | N.S. |
| ハイドレア [®] カプセル 500 mg (5.6, 3.8) ^{b)} | 20.4 ± 7.9 (30, 48) | | N.S. | 21.5 ± 9.3 (33, 36) | | N.S. | 23.6 ± 13.0 (70, 35) | | N.S. |
| エンドキサン P [®] 錠 50 mg (76) | 14.2 ± 6.2 (30, 164) | | N.S. | 14.4 ± 8.3 (49, 292) | | N.S. | 21.0 ± 8.6 (70, 184) | | <0.001 |
| フルツロン [®] カプセル 200 mg (18.9) | 12.9 ± 4.6 (28, 165) | | 0.006 | 12.5 ± 6.6 (40, 221) | | 0.006 | 19.3 ± 6.3 (42, 144) | | <0.001 |
| 5-FU [®] 錠 100 mg (32.9) | 13.6 ± 1.8 (14, 16) | | 0.013 | 23.3 ± 7.2 (28, 6) | | 0.013 | 19.3 ± 7.6 (28, 3) | | N.S. |
| ティーエスワン [®] カプセル 25 mg (87) | 12.3 ± 5.8 (21, 21) | | N.S. | 10.4 ± 5.3 (21, 38) | | N.S. | 18.6 ± 7.5 (28, 24) | | 0.007 |
| ティーエスワン [®] カプセル 20 mg (87) | 11.4 ± 5.3 (21, 32) | | N.S. | 13.5 ± 6.2 (28, 53) | | N.S. | 16.2 ± 6.6 (28, 52) | | 0.001 |
| ラステット S [®] カプセル 25 mg (75.9, 96.7) ^{c)} | 8.7 ± 4.1 (14, 9) | | N.S. | 6.4 ± 2.9 (14, 9) | | N.S. | 10.0 ± 4.2 (14, 28) | | N.S. |
| ロイケリン [®] 散 100 mg/g (不明) | 7.5 ± 1.8 (14, 26) | | N.S. | 6.9 ± 1.9 (14, 37) | | N.S. | 7.2 ± 1.9 (14, 25) | | N.S. |
| メソトレキセート [®] 錠 2.5 mg (不明) | 4.1 ± 1.7 (13, 425) | | <0.001 | 5.1 ± 2.8 (30, 320) | | <0.001 | 5.7 ± 3.1 (30, 285) | | <0.001 |
| アルケラン [®] 錠 2 mg (54.4) | 4.0 ± 0.0 (4, 13) | | N.S. | 4.5 ± 1.2 (8, 11) | | N.S. | 4.2 ± 0.4 (5, 18) | | N.S. |

a) 処方内の1医薬品を1レコードとしてカウントする, b) (自覚的副作用発現率, 臨床検査異常値発現率), c) (5日間連続投与, 21日間連続投与).

Table 4. Drugs Classification Based on Precaution Written in Package Insert

| Grade | 分類名 | 医薬品数(% ^{a)}) | 警告文のある医薬品数(% ^{a)}) |
|---------|-----------------------------|------------------------|------------------------------|
| Grade 4 | 最大投与日数あり | 5 (0.9) | 0(0) |
| Grade 3 | 定期的検査 (検査実施間隔の規定あり) | 35 (6.5) | 10(1.8) |
| Grade 2 | 定期的検査 (検査実施間隔の規定なし「—を行うこと」) | 90(16.6) | 10(1.8) |
| Grade 1 | 定期的検査 (検査実施間隔の規定なし「—を行うなど」) | 83(15.3) | 10(1.8) |
| Grade 0 | 定期的検査に関する記載がなく警告文のみ記載 | 0 (0) | 10(1.8) |
| Total | | 213(39.4) | 40(7.4) |

a) 対象とした医薬品 541 品目に対する比率を示す。

Table 5. Drugs Classified into Grade 4 or 3^{a)}

| | | | |
|------------------------------|--|-----|--|
| Grade 4 最大投与日数の規定あり | | | |
| 119 | その他の中枢神経系用薬 アリセプト®錠 3 mg | 232 | 消化性潰瘍用剤 オメプラール®錠 20 mg タケブロン®カプセル 30 mg タケブロン®カプセル 15 mg パリエット®錠 10 mg |
| Grade 3 定期的検査 (検査実施間隔) の規定あり | | | |
| 113 | 抗てんかん剤 セレンカ R®顆粒 400 mg/g デパケン®錠 200 mg デパケン R®錠 200 mg デパケン®シロップ 50 mg/ml ハイセレニン®細粒 400 mg/g | 394 | 痛風治療剤 ユリノーム®錠 50 mg |
| 117 | 精神神経用剤 リーマス®錠 200 mg | 396 | 糖尿病用剤 アクトス®錠 30 mg グルコバイ®錠 100 mg スターシス®錠 90 mg |
| 217 | 血管拡張剤 コメリアン®錠 50 mg ベルサンチン L®カプセル 150 mg ベルサンチン®錠 100 mg ベルサンチン®錠 25 mg | 399 | 他に分類されない代謝性医薬品 ネオーラル®カプセル 50 mg ネオーラル®カプセル 25 mg プログラフ®カプセル 1 mg |
| 218 | 高脂血症用剤 リパンチル®カプセル 150 mg ローコール®カプセル 20 mg | 422 | 代謝拮抗剤 ユーエフティ E®顆粒 200 mg/g ユーエフティ®カプセル 100 mg |
| 243 | 甲状腺, 副甲状腺ホルモン剤 メルカゾール®錠 5 mg | 429 | その他の腫瘍用薬 オダイン®錠 125 mg |
| 247 | 卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤 プロスタール®錠 25 mg | 442 | 刺激療法剤 リドーラ®錠 3 mg リマチル®錠 100 mg リマチル®錠 50 mg |
| 248 | 混合ホルモン剤 ソフィア A®錠 ソフィア C®錠 | 449 | その他のアレルギー用薬 プロニカ®錠 80 mg |
| 339 | その他の血液・体液用薬 パナルジン®錠 100 mg | 621 | サルファ剤 アザルフィジン EN®錠 500 mg |
| 392 | 解毒剤 メタライト®カプセル 250 mg メタルカプターゼ®カプセル 100 mg | 629 | その他の化学療法剤 ラミシール®錠 125 mg |

a) 下線は警告文のある医薬品を示す。

れていた医薬品は 40 品目 (7.4%) あった (Table 4).

「Grade 4 最大投与日数が規定」されていた 5 品

目中 4 品目が消化性潰瘍用剤であり, 「Grade 3 検査実施間隔が規定」されていた医薬品には糖尿病用剤, 刺激療法剤, 腫瘍用薬などがあった (Table 5).

3. 添付文書記載内容の遵守状況 添付文書記載内容遵守状況を第1期と第3期とで比較した結果をTable 6に示す。アクトス®錠 30 mg の1品目において遵守率の上昇を認めたことを除いて、残り8品目においては「投与日数規制の原則廃止」前後の遵守率に差を認めなかった。

注目すべきことは遵守率の低い医薬品が存在していたことであり、リーマス®錠 200 mg では「投与日数規制の原則廃止」以前が8%、以後が2%、メタルカプターゼ®カプセル 100 mg では「投与日数規制の原則廃止」前後ともに約15%、リドローラ®錠 3 mg 及びリマチル®錠 100 mg では「投与日数規制の原則廃止」前後ともに約30%であった。

4. 長期投与による検査値異常症例 長期投与による検査値異常症例が、リパンチル®カプセル

150 mg 投与の1症例において確認された。

Figure 2に処方内容及び検査値の推移を示す。メバロチン®錠 10 mg からリパンチル®カプセル 150 mg に変更された2003年8月6日の投与日数は56日であり、次回処方日の2003年9月24日(初回処方日から49日後)まで検査が行われていなかった。肝機能検査値 GOT, GPT, ALP, γ -GTP はそれぞれ 61 U/L, 49 U/L, 366 U/L, 660 U/L まで上昇し、メバロチン®錠 10 mg に変更後、GOT, GPT は正常値に回復し γ -GTP も 91 U/L に減少した。リパンチル®カプセル 150 mg の添付文書には「投与開始後3ヵ月までは毎月肝機能検査を行うこと」と規定されているが、本症例では処方日数は1ヵ月を超えており49日後の来院であった。

Table 6. Compliance with Prescription Terms and Clinical Examination Order Written in Package Insert

| 医薬品名称 (添付文書の規定) | 規制廃止前 第1期 2002.1—3 | | 規制廃止後 第3期 2003.7—9 | |
|--|-----------------------|--------------------|-----------------------|------------------------------|
| | 投与日数 (日) | 遵守状況 ^{a)} | 投与日数 (日) | 遵守状況 ^{a)} |
| | Mean \pm S.D. (Max) | (%) | Mean \pm S.D. (Max) | (%, <i>p</i> -value vs. 第1期) |
| Grade 4 最大投与日数の規定あり | | | | |
| アリセプト®錠 3 mg (14 日 ^{b)}) | 13 \pm 2 (14) | 4/7 (57) | 23 \pm 20 (63) | 4/7 (57, N.S.) |
| Grade 3 定期的検査 (検査実施間隔) の規定あり | | | | |
| リーマス®錠 200 mg (30 日 ^{c)}) | 14 \pm 2 (21) | 4/51 (8) | 22 \pm 10 (60) | 1/43 (2, N.S.) |
| リパンチル®カプセル 150 mg (90 日 ^{c)}) | 29 \pm 1 (30) | 4/4 (100) | 38 \pm 17 (60) | 3/5 (60, N.S.) |
| メタルカプターゼ®カプセル 100 mg (30 日 ^{c)}) | 16 \pm 6 (30) | 8/46 (17) | 43 \pm 18 (90) | 5/40 (13, N.S.) |
| アクトス®錠 30 mg (90 日 ^{c)}) | 26 \pm 6 (30) | 17/39 (44) | 36 \pm 15 (84) | 40/55 (73, 0.01) |
| リドローラ®錠 3 mg (30 日 ^{c)}) | 28 \pm 5 (30) | 9/28 (32) | 31 \pm 18 (90) | 5/14 (36, N.S.) |
| リマチル®錠 100 mg (30 日 ^{c)}) | 29 \pm 4 (30) | 13/43 (30) | 34 \pm 16 (90) | 11/42 (26, N.S.) |
| リマチル®錠 50 mg (30 日 ^{c)}) | 28 \pm 3 (30) | 3/4 (75) | 37 \pm 18 (90) | 2/11 (18, N.S.) |
| アザルフィジン EN®錠 500 mg (90 日 ^{c)}) | 28 \pm 6 (30) | 14/14 (100) | 38 \pm 15 (70) | 24/24 (100, N.S.) |

a) 遵守されていた患者数/対象患者数, b) 添付文書で定められている最大投与日数, c) 添付文書で定められている定期的検査実施の間隔。

| | 2003. 7. 2 | 2003. 8. 6 | 2003. 9. 24 | 2003. 10. 22 | 2003. 11. 19 | 2003. 12. 17 | |
|-------------------|------------|------------|-------------|--------------|--------------|--------------|------|
| アシノン®カプセル 150mg | 1C, 分1 | 35 | 56 | 28 | 28 | 28 | 42 |
| ピオフェルミン®末 | 1g, 分1 | 35 | 56 | 28 | 28 | 28 | 42 |
| ガスコン®錠 80mg | 2T, 分2 | 35 | 56 | 28 | 28 | 28 | 42 |
| メバロチン®錠 10mg | 1T, 分1 | 35 | | | 28 | 28 | 42 |
| セレキノ®錠 100mg | 6T, 分3 | 35 | | | | | |
| リパンチル®カプセル 150mg | 2C, 分1 | | 56 | 28 | | | |
| GOT U/L | [1~40] | 28 | | 61 H | 47 H | | 29 |
| GPT U/L | [1~35] | 23 | | 49 H | 32 | | 27 |
| ALP U/L | [100~280] | 152 | | 366 H | 163 | | |
| LDH U/L | [230~460] | 351 | | 364 | 396 | | 344 |
| γ -GTP U/L | [10~51] | 39 | | 660 H | 219 H | | 91 H |

Fig. 2. Prescription and Clinical Examination Data in a Case with Liver Dysfunction^{a)}

a) 処方内容の四角内の数字は投与日数を示す。検査項目横の [] は正常値を示し、検査値右横の H は正常値を超えていることを示す。

考 察

2002年度の「投与日数規制の原則廃止」による長期投与の実態が明らかにされ、薬物療法管理脆弱の危険性が示唆された。「投与日数規制の原則廃止」以前の第1期2002年1—3月における投与日数は平均で19.9日であったものが、実施直後の第2期2002年7—9月では24.9日、その1年後の第3期2003年7—9月では28.6日と著しく増加していた($p < 0.001$)。さらに、投与日数の延長を有意に認めた医薬品は690品目中、第2期では321品目(46.5%)、第3期では413品目(59.9%)と、品目数も次第に増加していた($p < 0.001$)。今後何らかの対策を講じることなく放置した場合、益々長期化する可能性があると思われる。

薬効分類別評価において投与日数の延長が認められたものは、調査対象を各薬効分類所属医薬品数10品目以上という比較的多数の医薬品を所有する薬効分類に制限したことの影響を受けた可能性があるが、「抗パーキンソン剤」「血圧降下剤」などほとんどが従来から長期投与可能な薬効であった。注目すべきは、副作用の重症度が高く発現率が高いことで知られる腫瘍用薬においてさえも長期投与が行われていたことである。投与日数が平均で30日を越えていた腫瘍用薬は第3期において6品目もあった。

医薬品によっては有効で安全な治療を図るために、投与日数の制限、定期的検査の実施が添付文書において定められている。このような規定のある医薬品の割合を、実際に30日を超過して処方されていた541医薬品において調査したところ、「Grade 4最大投与日数が規定」されていた医薬品は5品目(0.9%)「Grade 3, Grade 2, Grade 1 定期的検査が必要」な医薬品は208品目(38.4%)と約4割もあった。このうち「Grade 3 検査実施間隔が規定」されていた医薬品は35品目(6.5%)あった。後藤ら⁹⁾は「重大な副作用として血液障害が記載されているにも関わらず、定期的検査の指示が添付文書に記載されていない医薬品がある」ことを指摘しており、薬物療法の定期的管理が必要な医薬品の割合は本調査結果が示す数値よりも高い値を示す可能性があると考えられる。「投与日数規制の原則廃止」により薬剤の投与量は医師の判断により「予見することができる必要期間」と定められたが、定期的管理が必

要な医薬品を医師がすべて把握しているとは考え難い。

「投与日数規制の原則廃止」による薬物療法の定期的管理への影響を、わずか9品目ではあったが添付文書規定事項の遵守状況として評価した。遵守率は、1品目において「投与日数規制の原則廃止」後に改善が認められたが、残り8品目においては「投与日数規制の原則廃止」前後で有意な差はなく「投与日数規制の原則廃止」による影響を認めなかった。しかしながら、「投与日数規制の原則廃止」以前以後ともに40%以下の低い遵守率を示す医薬品、リーマス[®]錠200 mg、メタルカプターゼ[®]カプセル100 mg、リドーラ[®]錠3 mg、リマチル[®]錠100 mgが存在することが明らかとなり、早急な対応が必要と考えられた。

遵守率には、調査機関の処方オーダーリングシステムの機能及び処方鑑査基準が影響すると考えられる。香川大学医学部附属病院のシステムは、投与日数制限機能を有するがメッセージ機能を有していなかった。したがって、たとえ日数チェックがかかったとしても注意としか表示されず、日数チェックがかかった理由、例えば定期的検査が必要であることを、処方を入力する医師に知らせることができなかった。このため保険診療の上で投与日数が制限されている、向精神薬、麻薬、新薬などにおいては投与日数チェックの設定を行っていたが、定期的検査が必要な医薬品、病名による投与日数制限が必要な医薬品では行っていなかった。なお、システム上投与日数は2桁しか保持しないため最大値は99日であった。また、処方鑑査基準は調剤及び鑑査担当者の判断に委ねられるところがあった。

なお調査時に判明したことであるが、担当医師の変更により添付文書記載内容が遵守された事例がいくつもあった。したがって、医師の認識、注意など医師個人の特性が遵守率を左右していたとも考えられ、医師に個別に定期的管理の必要性を説くことも重要であると思われた。

遵守率の低い医薬品が存在した1つの理由として調査方法が起因していたと考えられる。調査対象から除外したものの中に「添付文書で定められた検査実施期間内に、別の医薬品に変更された場合」があったが、その期間内に検査が行われ異常値を認めたために処方医薬品が変更された可能性があった。

長期投与のために肝機能検査値の異常に気づくのが遅れた事例がリパンチル®カプセル投与の患者において存在した。これまでに、投与日数制限の逸脱¹⁰⁾ 定期的検査実施の非遵守^{11,12)}の実態が報告されているが、「投与日数規制の原則廃止」により投与日数が長期となったために薬物療法の管理が不十分となり検査値異常の発見が遅れた症例を提示したものはなく、本症例は貴重な1例と思われる。

長期投与の利点は「患者の長期投与に対する要望の実現」^{4,5)}「患者の通院負担の軽減」⁵⁾「医療機関における外来診療の混雑解消」⁵⁾「再診回数低下による医療費節約」⁴⁾にあるが、一方問題点^{4,5)}として「服薬コンプライアンスの低下」⁴⁾、「過剰内服による医療事故の発生」⁴⁾「副作用、患者心身状況の把握困難」が指摘されている。亀井ら⁵⁾は長期投与による問題点を患者アンケートから分析し、長期投与に対する要望の強い患者は服薬コンプライアンスが低かったことから、患者教育並びに医薬品投与後のフォローアップが必要であると述べている。

本調査結果を踏まえて第1に対応すべきことは、医師に対する本実態の報告と適正使用喚起であり、薬剤師が情報発信者となり問題提起していくことである。薬剤師による処方鑑査の強化が必要なことは言うまでもない。

第2には、処方オーダーリングシステムを活用した投与日数制限並びに適正使用情報の伝達であり、発生源で長期投与に関わる問題を回避することが極めて重要である。

処方オーダーリングシステムの有用性は既に報告されている。¹³⁻¹⁵⁾ 和田ら¹⁴⁾は塩酸チクロピジンの初回オーダー時に緊急安全性情報の内容をオーダー画面に表示させることで検査実施率が増加したと述べている。処方オーダーリングシステムの設計においては、チェック機能とメッセージ機能を連動させることが重要ではないかと考えられる。処方薬中に定期的検査を要する医薬品が存在するかについてチェックする機能と、定められた検査実施間隔に基づいて受診日を表示したり依頼すべき検査項目を提示したりするメッセージ機能の、両機能を併せ持つシステムが添付文書記載内容の遵守率を向上するのではないかと考えられる。

処方オーダーリングシステムの開発は予算を伴う上、多機能の要求はプログラムを複雑にして処理速

度を低下させる可能性がある。また、メッセージ機能の乱用は医師のメッセージに対する重要性の認識を低下させて、医師が情報内容を十分に読まずに回避キーを実行する恐れがある。処方オーダーリングシステム開発時の設計が利便性及び結果としての薬物療法管理に大きく影響を及ぼすものと思われる。システムに反映すべき医薬品の選択、メッセージ内容の吟味、画面展開、レイアウトの工夫などに薬剤師が加わって十分に検討していく必要がある。

Bobbら¹⁵⁾は手書き処方せんにおける処方ミスについて調査し、処方ミスの64%は処方オーダーリングシステムにより回避可能であったこと、43%は潜在的な有害作用に繋がるミスであったことを示して、処方オーダーリングシステムの設計においては有害作用に繋がる可能性の高いものに焦点を当てるべきであると報告している。

第3には、諸外国で行われているリフィル制度^{4,16)}やCollaborative Drug Therapy Management^{17,18)}などの導入を検討し、日本においても薬剤師が積極的に薬物療法の定期的管理に関わることができるよう、そのための制度、方策について深く議論していくことである。リフィル制度とは、1度発行された処方せんを用いて、繰り返して薬局で処方薬を受け取ることができる制度であり、米国では6回、英国では5回までとされている。リフィル制度導入により、長期投与で長引いた受診までの患者の状態を薬剤師が観察できるため、コンプライアンス低下、副作用発現回避が期待できる。^{4,16)} Collaborative Drug Therapy Managementは1997年に米国で提案されたもので、薬剤師が行うべき薬物療法の範囲や医師に報告すべき事項などを事前に医師と薬剤師とが合意した上で、薬剤師が患者の教育、副作用のモニタリング、薬物療法のエンドポイント評価などを行うものである。¹⁷⁾ 似通った制度がオーストラリアにもあり、薬剤師と他医療者がコミュニティにおいて共同して薬物療法を実施する Medication Review Programとして展開されている。¹⁹⁾ これら制度の有用性が米国、^{20,21)} オーストラリア¹⁹⁾の両国において既に実証されている。

第4には、添付文書記載内容を以下の2点から吟味することである。第1点目は、情報の正確性、すなわち臨床薬理的に考えて妥当な情報であるかという観点からである。澤田²²⁾は、アリセプト®錠に

において「3 mg/日投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、1—2週間を超えて使用しないこと、1—2週間後に5 mgに増量すること。」の規定が遵守されていない実態を踏まえて、¹⁰⁾ 増量不要な患者においては代謝酵素活性の低下が考えられるとし、治療効果の個人差の機序を解明する目的で臨床試験の実施が必要であると指摘している。添付文書記載内容を鵜呑みにすることなく、投与実態を疫学的に分析し添付文書に記載された情報の正確性を評価してその見直しを製薬企業に働きかけていくことが必要であると考えられる。

第2点目は、表現の明瞭さという観点からの吟味である。本研究において添付文書記載内容に基づいて医薬品を分類した際、「定期的に一の検査を行うなど観察を十分に行うこと」と表現が曖昧で、検査をしなくても観察だけでもよいと解釈できる医薬品があり（Grade 1 及び Grade 3 に分類された医薬品の一部；Table 1）、このような表現では添付文書を参照する各個人によって異なった解釈をする危険性が考えられた。薬物療法の規範となる添付文書は、医師、薬剤師を含む医療者すべてにおいて共通の認識を持たらすべく、明確でかつ統一された表現が用いられるべきである。本論文において最大投与日数及び定期的検査の観点から薬物療法を安全に実施するための方策についてこれまでに述べてきたが、添付文書の表現が曖昧な現況では、処方鑑査、処方オーダリングシステムの設計、薬物療法管理のいずれの段階においても、担当者の解釈により、チェックすべき医薬品や検査すべき項目において差異が生じることとなり、その結果、薬物療法の質にばらつきを持たらす可能性がある。長期投与が可能となった現在では、添付文書情報の中でも、特に薬物療法の管理に関する情報は重要であり、製薬企業及び行政における早急な対応が望まれる。

本研究の限界の1つは、調査対象が1施設の大病院であったことである。病院規模、オーダリングシステムにおけるチェック機能充実度の違いによっては異なった結果が得られた可能性がある。しかしながら「投与日数規制の原則廃止」が持たらす問題は程度の差こそあれ多くの病院が抱えている問題であると考えられる。第2に、薬物療法管理の定期的管理の実状をわずか9品目で評価したことである。調査対象を、添付文書記載内容遵守状況について正

確に評価できる医薬品に制限したためであるが、このことは結論を断定付けることを困難にした。調査基準を独自に設けることにより、投与開始後に検査が必要な医薬品、添付文書の表現が不明瞭な「定期的に一の検査を行うなど観察を十分に行うこと」とされている医薬品を対象を拡大することが可能であった。また、定期的検査実施の遵守状況で医薬品を分類して「投与日数規制の原則廃止」前後で分類された医薬品数を比較する調査、さらに、副作用発現率が高い医薬品や緊急安全性情報配布医薬品などリスクの高い医薬品に着目した調査も可能であったと考えられる。

本研究は、「投与日数規制の原則廃止」により、投与日数が長期化し、さらに添付文書規定事項の遵守率は9品目中8品目において「投与日数規制の原則廃止」前後で変化を認めなかったものの副作用発見が遅れた症例が存在することを明らかにした。「投与日数規制の原則廃止」により薬物療法の定期的管理が脆弱になっている実態を十分に認識して、薬剤師は医師への注意喚起、処方オーダリングシステムの充実、服薬指導を、製薬企業は添付文書の見直しを、行政はリフィル制度のような薬剤師の薬物療法への積極的関与が可能な制度を検討するなど、関係者がそれぞれの立場で薬物療法の定期的管理の充実に向けて取り組んでいく必要がある。

REFERENCES AND NOTES

- 1) Nihon Keizai Shimbun, February 12, 2005.
- 2) Mainichi Newspapers, February 25, 2005.
- 3) Ministry of Health, Labor and Welfare Ordinance No. 23, March 8, 2002.
- 4) Goto N., Masada M., *Med. Drug J.*, **39**, 2739–2749 (2003).
- 5) Kamei M., Onda M., *Jpn. Soc. Health Care Manage.*, **4**, 377–382 (2003).
- 6) Iwata Y., Akiba I., Sugaya M., Takagi K., Asai H., *Asahichuooho*, **26**, 19–20 (2004).
- 7) http://web.kyoto-inet.or.jp/org/khoken-i/syukan/pages/2003/07/sf00007_3.html.
- 8) Ministry of Health, Labor and Welfare Notification No. 99, March 18, 2002.
- 9) Goto N., Masada M., *Med. Pharm.*, **38**, 41–46 (2004).
- 10) Kodama H., Ohtani H., Sawada Y., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **30**, 413–419 (2004).

- 11) Horikawa S., *Prog. Med.*, **24**, 1289–1291 (2004).
- 12) Horikoshi K., Tomioka M., Iimura S., Naito H., Takahashi T., Ogushi K., *Med. Drug J.*, **39**, 1295–1298 (2003).
- 13) Takada M., Demizu M., Shibakawa M., *J. Clin. Pharm. Ther.*, **28**, 445–450 (2003).
- 14) Wada K., Hattori Y., Takada M., Shibakawa M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **30**, 211–216 (2004).
- 15) Bobb A., Gleason K., Husch M., Feinglass J., Yarnold P. R., Noskin G. A., *Arch. Intern. Med.*, **164**, 785–792 (2004).
- 16) Kamei M., Oyaizu S., Onda M., Shiragami M., *Jpn. J. Soc. Pharm.*, **22**, 3–14 (2003).
- 17) Nakai K., *Farumashia*, **41**, 331–335 (2005).
- 18) Hammond R. W., Schwartz A. H., Campbell M. J., Remington T. L., Chuck S., Blair M. M., Vassey A. M., Rospond R. M., Herner S. J., Webb C. E., *Pharmacotherapy*, **23**, 1210–1225 (2003).
- 19) Sorensen L., Stokes J. A., Purdie D. M., Woodward M., Elliott R., Roberts M. S., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **58**, 648–664 (2004).
- 20) Straka R. J., Taheri R., Cooper S. L., Smith J. C., *Pharmacotherapy*, **25**, 360–371 (2005).
- 21) Isetts B. J., Brown L. M., Schondelmeyer S. W., Lenarz L. A., *Arch. Intern. Med.*, **163**, 1813–1820 (2003).
- 22) Sawada Y., “Yakuzaishi Shogaikyoiku Text 16,” ed. by Japan Pharmacists Education Center, Chuwa, Tokyo, 2004, pp. 85–117.