

Fig. 6. クラスⅢ掲載までに要した時間
 クラスⅢの掲載までの時間は、2000年度の44日目に掲載された1品目と10日目に掲載された2品目を除きすべて6日以内に掲載されていた。グラフでは掲載品目のない10日から43日までをカットして表示した。

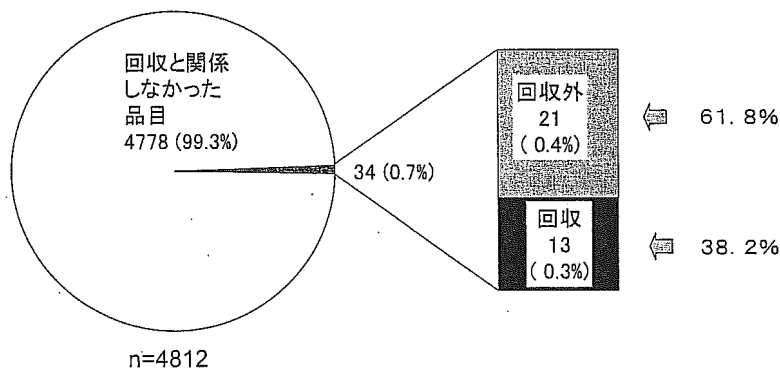


Fig. 7. 採用品目中の回収対象品目 (n=34) と回収品 (n=13)
 当院の採用医療用具は、4812品目中34品目(0.7%)が回収対象品となり、その内13品目がロット該当し、回収対象品目中38.2%を回収した。

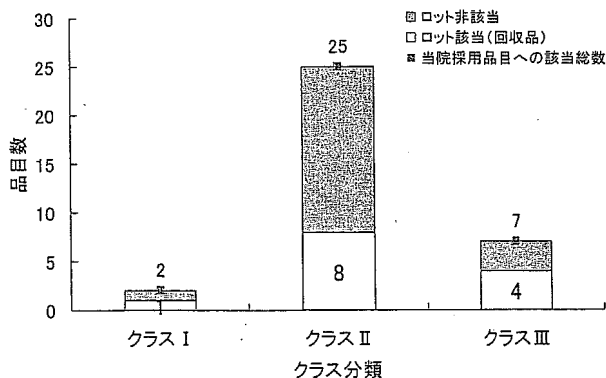


Fig. 8. 回収対象品目 (n=34) と回収品 (n=13)
 当院採用品目への該当 (34品目) とロット該当し回収した13品目のクラス分類

は(当院:0.8, 本システム:1.2), 回収13品目では(当院:0.8, 本システム:1.8), ロット該当し回収のあったクラスIでは,(当院:0, 本システム:3.0)であった。

考 察

当院回収対象品は、品目該当、ロット該当ともにクラスⅡの占める割合が多く、ついでクラスⅢ、クラスⅠの順であり、本システム上に掲載された全情報と同じ傾向を示した。

本システム上で4日以上掲載までの時間を要した回収品目数と占有率を Fig. 11に示した。クラスⅠは全品目が3日以内に掲載され、危険度の高いクラスⅠ品目掲載の速さ、企業対応の速さが伺えた。

Table 2. 当院回収対象品目の第一報入手状況

回収情報	システムへの 掲載年月日	回収情報作成 年月日	企業が先行し た場合の連絡 年月日	掲載と作成年 月日の差	クラス分類	院内採用品目	回収品該 当品有り
1	2000/5/2	2000/5/1		1	Ⅱ	○	×
2	2000/9/14	2000/9/14		0	Ⅲ	○	○
3	2000/9/29	2000/9/29		0	Ⅱ	○	○
4	2000/9/29	2000/9/29		0	Ⅱ	○	○
5	2000/10/10	2000/10/6		4	Ⅱ	○	○
6	2000/10/18	2000/10/18		0	Ⅲ	○	○
7	2001/1/26	2001/1/25		1	Ⅱ	○	×
8	2001/2/22	2001/2/21		1	Ⅰ	○	×
9	2001/3/2	2001/3/2		0	Ⅱ	○	×
10	2001/3/2	2001/3/2		0	Ⅲ	○	×
11	2001/4/17	2001/4/17		0	Ⅱ	○	×
12	2001/4/19	2001/4/19		0	Ⅱ	○	×
13	2001/4/23	2001/4/23		0	Ⅱ	○	○
14	2001/4/23	2001/4/23		0	Ⅱ	○	×
15	2001/4/27	2001/4/25		2	Ⅲ	○	○
16	2001/5/28	2001/5/25		3	Ⅱ	○	×
17	2001/9/17	2001/9/17		0	Ⅱ	○	×
18	2002/1/10	2002/1/10		0	Ⅲ	○	×
19	2002/1/29	2002/1/29		0	Ⅱ	○	×
20	2002/6/18	2002/6/18		0	Ⅱ	○	×
21	2002/6/26	2002/6/26		0	Ⅱ	○	×
22	2002/7/29	2002/7/26	2002/7/26	3	Ⅰ	○	○
23	2002/8/5	2002/8/2	2002/8/5	3	Ⅱ	○	○
24	2002/9/6	2002/9/5		1	Ⅱ	○	×
25	2002/9/6	2002/9/6		0	Ⅲ	○	×
26	2002/9/20	2002/9/18		2	Ⅱ	○	×
27	2002/10/21	2002/10/18		3	Ⅱ	○	○
28	2002/11/12	2002/11/7		5	Ⅱ	○	○
29	2002/11/15	2002/11/15		0	Ⅲ	○	○
30	2002/11/20	2002/11/20		0	Ⅱ	○	○
31	2002/12/26	2002/12/25		1	Ⅱ	○	×
32	2003/1/15	2003/1/14		1	Ⅱ	○	×
33	2003/2/3	2003/1/30		3	Ⅱ	○	×
34	2003/2/20	2003/2/19		1	Ⅱ	○	×

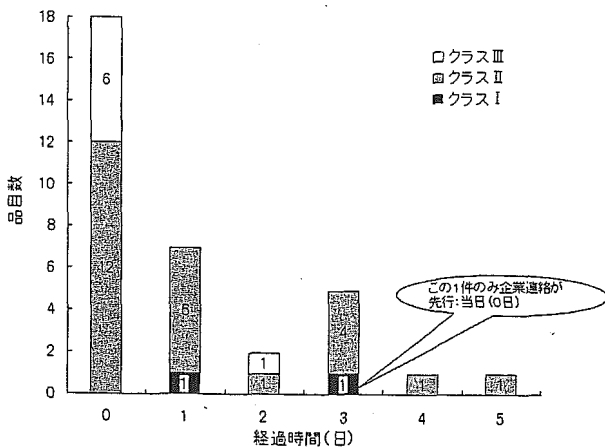


Fig. 9. システム掲載時間(当院採用該当品目 n=34)

バラツキが大きいクラスⅡ, Ⅲには4日以上掲載品が699品目中74品目(10.6%), 全体では744品目中74品目(9.9%)が含まれている。また, 2002年度途中(平成15年3月10日まで)で集計を行ったため, 2002年度の傾向を十分に捉えているとはいえない。しかし, 年度毎に4日以上掲載品目の占める割合が増加しており, 迅速な

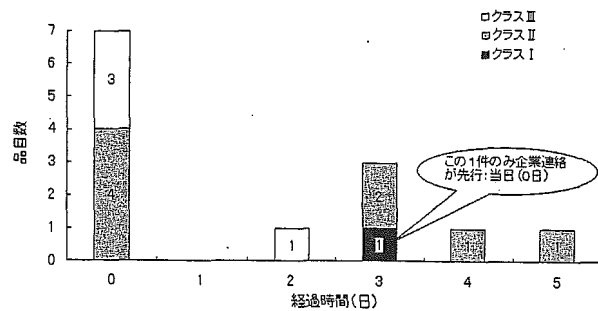


Fig. 10. システム掲載時間(ロット該当回収品 n=13)

対応が望まれる。

医療用具は, 総掲載数中で57.1%, クラスⅠ中で95.7%を占めており, 医療用具にリスクの高い回収情報が多いことがわかる。一方前述のようにクラスⅠの回収情報が3日以内に掲載されることから, 医療用具の回収情報入手にあたり本システムへの依存度の高い当院にとって有用性が高い。

本システムへの掲載までの時間の平均は, 年度別, クラス別ともに2.0日以下であり, 全情報の49.8%が情報

作成日当日で掲載されている。しかし、個々の情報の本システム掲載までの時間がクラス I では全情報の掲載を 3 日以内に終えているにも関わらず、最高でクラス II は 22 日、クラス III は 44 日とバラツキが大きく、情報が安定供給されているとはいえないため、企業から医療機関への直接連絡への依存を回避できない。

特に、クラス I のうち当院で回収を必要とした 1 品目では企業から掲載前の情報作成日に連絡をうけており、該当ロットのないクラス I の 1 品目は企業からの連絡は優先しておらず、1 件から判断するのは困難ではあるが、企業の販売先への流通把握の確実さが現れており、情報発生源である企業連絡の重要性が示唆された。

しかし、企業より各医療機関への直接連絡に 100% 依存する場合、企業は流通ルートに対する企業内調査を必要とし情報伝達に時間を要するため迅速な伝達が困難となる。また、中間業者である販売業者まで流通調査が必要となり、ますます伝達時間は長くなり、その上地域格差も出現することとなる。

当院の情報入手が本システムに先行した割合は 5.9%

Table 3. 本システム掲載時間と当院の回収情報入手までの経過時間(日数)

区分	企業先行分平均		該当品平均(34品目)		回収品平均(13品目)		
	当院	本システム	当院	本システム	当院	本システム	
クラス I	0.0	3.0	1.0	2.0	0.0	3.0	
クラス II	3.0	3.0	1.2	1.2	1.9	1.9	
クラス III	-	-	0.3	0.3	0.5	0.5	
平均	クラス I~III	1.5	3.0	0.8	1.2	0.8	1.8
	総数	1.5	3.0	0.9	1.0	1.4	1.5

(34品目中 2 品目)、その他 94.1% (34品目中 32 品目) は本システムより入手しており、当院において本システムが回収情報入手経路として重要な位置を占めている。

当院における医療用具の回収情報入手までに要する時間は、他の情報源に比較して、迅速性においては、本システムの有用性の高いことが明らかとなった。

回収情報の掲載は、医療用具の場合、平均 1.2 日であり、地域差を超えた迅速な伝達に有意義であることが伺えた。しかし、情報作成日当日までの情報は、当院採用品目ロット該当回収品 53.8%、当院採用品目該当品：52.9%、本システム全体：49.8% であり、全般的な迅速供給ができていない。

当院では、医療用具原料の科学的安全性の検討を薬剤部に依頼されたことに端を発し、薬剤部が医療用具に関与することとなった。医療用具に関する情報が少なく調査していたとき回収情報の掲載が始まり、安全対策の一環として、回収情報を関係部署へ伝達し、担当職員と協力し対処している。しかし、本研究でも明らかのように、本システムから情報を入手しない場合、回収情報の伝達の遅れはさらに大きいことが明らかとなった。

平成 15 年 7 月 30 日より「医薬品・医療機器の適正な使用により、より安心できる医療の提供」を目指した改正薬事法では、「医薬品の副作用、医療機器の不具合やこれらによる感染症などについての報告の制度化」、さらに「生物由来製品の安全性確保対策制度」が施行される。これによって、自主回収はもとより法的な回収等の問題も発生すると考えられる。

医療用具と医薬品との間には厳密に区別しがたい部分や、明らかに医療用具であっても BSE 問題でリスク回

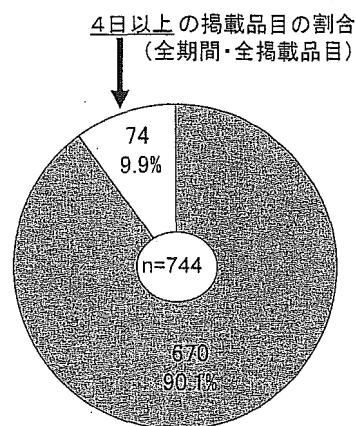
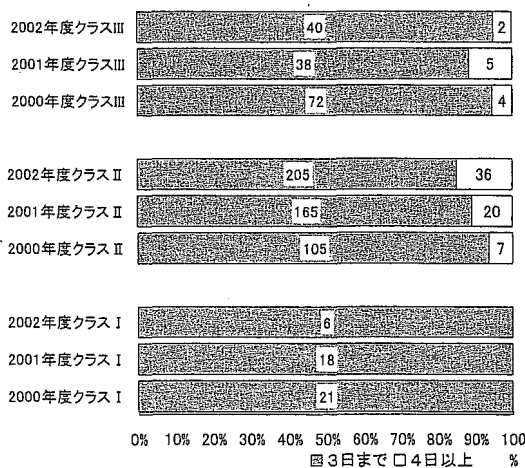


Fig. 11. 本システム上で 4 日以上掲載までの時間を要した回収品目数

4 日以上掲載までの時間を要した回収情報を示す。クラス I は 0 であるが、バラツキが大きいクラス II、III では 699 品目中 74 品目 (10.6%) が含まれた。クラス I、II、III 全体では 744 品目中 74 品目 (9.9%) が含まれており、年度毎に占める割合が増加している。

避のため回収となった腸線縫合糸のように物質の原料が問題となったこともあるなど薬学的検討を有するものも含まれている⁶⁾。このように、医療用具においても、薬剤師が関与しなければならない点があり、今後、薬剤師の役割は、薬剤等に関する物質ならびに安全性情報の分野でもさらに拡大するものと考えられる。

本システムは、国内最大かつ唯一の医薬品等の回収情報データベースであり、地域格差を超えアクセスに時間制約を受けない情報入手手段として有用に活用できることから、さらに迅速性を高めた一層の情報提供充実の必要性が示唆された。

引用文献

- 1) 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構：医薬品情報提供ホームページ<http://www.pharmasys.gr.jp/>, 2003年8月20日アクセス。
- 2) 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構：医薬品等の回収に関する情報, <http://www.pharmasys.gr.jp/kaisyuu/menu.html>, 2003年8月20日アクセス。
- 3) 影山恵美子, 古岩清子, 木村りつ子, 折井孝男, 伊賀立二, 医薬品等の回収情報に関する調査・検討, 一法的規制と現状—安全性管理対策としての薬剤師の関わり, 医療薬学, **28**, 435-442(2002)。
- 4) 厚生労働省, 医薬品等回収関連情報, 自主回収報告関連情報(詳細), 2001年8月1日, 2001年度医療用具回収情報一覧表, 人工呼吸器用呼吸回路の回収情報 2-219, <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kaisyu/kaisyuu-2001.html#class2>, 2003年8月20日アクセス。
- 5) 厚生労働省, 医薬品等回収関連情報, 自主回収報告関連情報(詳細), 2001年8月10日, 医療用具回収の概要 <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kaisyu/01-2-219.html>, 2003年8月20日アクセス。
- 6) 影山恵美子, 古岩清子, 木村りつ子, 折井孝男, 伊賀立二, 医薬品等の回収情報に関する調査・研究(第2報)狂牛病関連情報に対する製薬会社等の対応, 医療薬学, **29**, 438-448(2003)。

緑内障患者における投与禁忌薬の使用実態と適正使用

村中直子¹, 藤田美奈¹, 川上由紀子¹, 小松朋美¹, 山田安彦², 中村 均¹,
青山隆夫¹, 山田八重子³, 新家 眞⁴, 伊賀立二¹

東京大学医学部附属病院薬剤部¹

東京薬科大学薬学部²

東京大学医学部附属病院看護部³

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻眼科学⁴

Investigation of Drugs Contraindicated for Glaucoma Patients, and Rational Use of These Drugs

Naoko Muranaka¹, Mina Fujita¹, Yukiko Kawakami¹, Tomomi Komatsu¹, Yasuhiko Yamada²,
Hitoshi Nakamura¹, Takao Aoyama¹, Yaeko Yamada³, Makoto Araie⁴ and Tatsuji Iga¹

Department of Pharmacy¹, and Department of Nursing³,

University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Faculty of Pharmaceutical Science, Tokyo University of Pharmacy and Life Science²

Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine⁴

{ Received October 24, 2003 }
{ Accepted January 18, 2004 }

With some drugs, the risk of increased intraocular pressure is stated in the package insert as a contraindication for patients with glaucoma. However, these drugs have often been prescribed in glaucoma patients. In the present study, we investigated the drugs that had been prescribed to glaucoma patients in our hospital as well as the use of such contraindicated drugs to see if they were being used rationally or not.

In 53 patients hospitalized for glaucoma surgery in the ophthalmologic ward of the University of Tokyo Hospital, 38 patients (70%) had used drugs other than eye drops. Seven of the 38 patients had used drugs described in the package inserts as having contraindications for glaucoma patients, absolute contraindications in the case of 5 patients and relative contraindications in the case of 3 patients, with one patient having used drugs in both categories. The drugs with absolute contraindications were withdrawn in two patients, and continued in the other three patients based on the doctor's judgment that they had no effect on intraocular pressure.

In addition, when we asked pharmaceutical manufacturers if there had been any case reports involving adverse effects for 59 drugs contraindicated for glaucoma in their package inserts, we discovered that for 16 of these drugs, there were no such case reports or other clinical evidence of adverse effects.

From our investigation, we found that even in cases when increases in intraocular pressure may be prevented through ophthalmologic treatment, certain drugs are contraindicated for use in glaucoma patients in their package inserts. Thus there should be information in package inserts concerning the possibility of using such drugs together with ophthalmologic treatment so that they may be used in a more rational manner for glaucoma patients.

Key words — glaucoma patients, contraindicated drug, package insert, drug information, rational use

緒 言

緑内障患者の多くは眼科で診察を受け薬剤を処方されているが、眼科以外の診療科で診察を受け薬剤を処方されている場合も少なくない。しかし、処方薬の中には、

緑内障患者への投与が眼圧上昇を招く危険性のあることから、医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)上、「禁忌」または「原則禁忌」とされる薬剤が多く見受けられる。禁忌とされる理由は、副腎皮質ホルモン製剤以外のほとんどが、“抗コリン作用による散瞳により隅角を物理的に狭くする”作用を持つため、服用により急激な眼圧

^{1,3,4} 文京区本郷7-3-1; 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8655 Japan

² 東京都八王子市堀ノ内1432-1; 1432-1, Horinouchi, Hachioji-shi, Tokyo, 192-0392 Japan

上昇をきたすためとされている^{1,2)}。このことから、緑内障患者においては使用薬剤が制限されることがある。しかしながら、眼科的処置が行われている緑内障患者においては、これらの薬剤の服用によっても急激な眼圧上昇が必ずしも起こるわけではないので、臨床においては眼科医の指示のもとに禁忌薬剤が使用される場合もある³⁾。

本研究では、緑内障患者に対するより適正な薬物療法の実現を目的として、緑内障患者の入院時の使用薬剤について調査を行うとともに、添付文書上「禁忌」とされる根拠についてのメーカーからの情報を分析することにより、問題点を検討した。

方 法

1. 緑内障手術を施行する患者における併用薬の実態調査

眼圧降下を目的とした、房水の流出経路を形成する緑内障に対する手術(線維柱帯切除術)の施行を目的として、平成11年1~12月に当院眼科病棟に入院し、薬剤管理指導の対象となった患者53名(男性33名, 女性20名, 平均年齢54±15歳)を対象とした。これらの患者について、薬剤管理指導で作成した薬歴から、他診療科や他医療機関から処方された医療用医薬品の内用薬剤および点眼薬以外の外用薬剤について、添付文書上緑内障患者への投与に「禁忌」または「原則禁忌」など制限のある薬剤の有無について調査した。

2. 添付文書上で緑内障患者に対し「禁忌」とされる薬剤に関する調査

当院において採用されている内用薬および点眼薬以外の外用薬を合わせた1211薬剤の中から、添付文書上で緑内障患者への投与を「禁忌」とする医薬品59薬剤を対象とした。これらの対象薬剤のメーカー26社に対し、記載の根拠となった薬品情報の提供を依頼した。

結 果

1. 緑内障手術を施行する患者の持参薬の実態調査

対象とした眼科入院患者53名の内用薬剤と外用薬剤(点眼薬以外)を合わせた使用薬剤数は、1剤14名(26.4%), 2剤5名(9.4%), 3剤3名(5.7%), 4剤6名(11.3%), 5剤6名(11.3%), 6~8剤4名(7.6%), なしが15名(28.3%)であり、38名(約70%)が1~8剤の点眼薬以外の薬剤を使用していた。

38名のうち7名(約18%)は、Fig. 1に示すように緑内障に「禁忌」(5名)あるいは「原則禁忌」(3名)とされる薬剤を使用していた(1名は両者を使用)。「禁忌」とさ

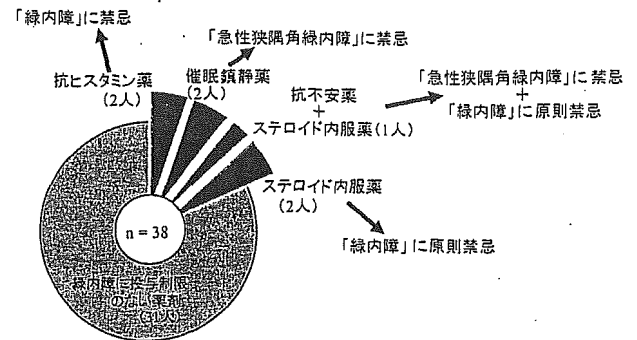


Fig. 1. 内用薬剤および外用薬剤(点眼薬以外)が処方されている患者(n=38)における処方薬の分類と投与禁忌薬

れる薬剤を使用していた患者5名のうち2名は「開放隅角緑内障」であり、1名は眼科にて眼圧が急激に上昇しないようにすでに処置済みの「狭隅角緑内障」患者であったため、入院後の眼科医の診断によりいずれも継続服用が可能となった。また、その後少なくとも入院中においては継続服用による眼圧上昇などの副作用は認められなかった。残りの2名の患者については、Table 1に示すように、「原発性、または続発性の閉塞隅角緑内障」であったため、医師の指示により一時服用が中止となり、手術後物理的に散瞳による眼圧上昇が起こらない状態となってから使用が再開された。

2. 緑内障患者に対して添付文書上で「禁忌」とされる薬剤に関する調査

調査対象とした59薬剤について、それらの薬効分類をFig. 2に示す。薬効は多岐にわたっており、感冒薬や鎮咳薬など、比較的身近に使用する可能性のある薬剤も含まれていた。また、添付文書における「禁忌症」の表現は「緑内障」が31薬剤(52.5%), 「急性狭隅角緑内障」20薬剤(33.9%), 「閉塞隅角緑内障」8薬剤(13.6%)であり、より詳しく病態を限定している薬剤は約半数(28薬剤)であった。

各メーカーに対し、投与を「禁忌」とする根拠に関する調査を行ったところ、59薬剤中55薬剤(93.2%)が「抗コリン作用、または交感神経刺激作用による散瞳が隅角を閉塞することにより眼圧が上昇する」ことを禁忌の理由としていた。残りの4薬剤(6.8%)は「眼内の血管拡張による眼圧上昇」であった。

さらに、これらの理由の根拠となる副作用報告や実験データの有無について調査した結果をFig. 3に示す。眼圧上昇の副作用報告があり、ヒトにおける眼圧への影響を調査した研究データが存在する薬剤は対象とした59薬剤のうち7薬剤(約12%)であった。一方、根拠となる眼圧上昇の副作用報告および実験データのいずれもが「ない」とする医薬品は、16薬剤(約27%)であった。

Table 1. 投与禁忌の薬剤が中止され手術後に再度継続になった2症例

患者	性別	年齢	病名	投与禁忌薬剤		手術後継続になった理由
				薬剤名 (一般名)	記載表現	
K.T	女	73	続発性閉塞 隅角緑内障	ベンジール (フルゼパム)	「急性狭隅 角緑内障」	入院時すでに頓用で使用していた。手術前 は未処置のため眼圧上昇の可能性があり眼 科医より中止指示が出る。手術後は散瞳し ても眼圧上昇は起こらないため継続
S.A	女	66	原発閉塞 隅角緑内障	セレンジン (ジアゼパム)	「急性狭隅 角緑内障」	入院時すでに使用していた。手術前は未処 置のため眼圧上昇の可能性があり眼科医よ り中止指示が出る。手術後は散瞳しても眼 圧上昇は起こらないため継続

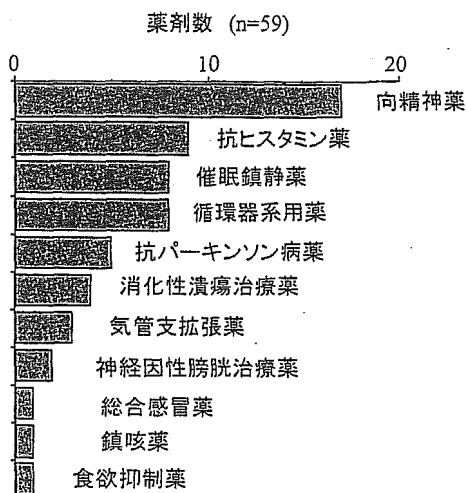


Fig. 2. 調査対象薬剤 (n=59) の薬効別分類調査対象薬剤 (商品名)

向精神薬：アナフラニール，アモキシサン，エリスパン，コントロール，セレナール，セバゾン，セルシン，ソラナックス，デバス，トフラニール，トリプタノール，メイラックス，リーゼ，リタリン，リボトリール，ルジオミール，レキソタン，抗ヒスタミン薬：ゼスラン，セレスタミン，ダンリッチ，タベジール，トラベルミン，ピレチア，ペリアクチン，ボララミン，催眠鎮静薬：アモバン，サイレース，ダルメート，ハルシオン，ベンザリン，リスミー，レンドルミン，ロラメット；循環器系用薬：アイトロール，シベノール，ニトロベン，ニトロール，フランドルテープ，リスモダン，リスモダンR，抗パーキンソン病薬：アキネトン，アーテン，ドプス，マドパー，メネシット，消化性潰瘍治療薬：コランテル，チアトン，トランコロン，ブスコパン，気管支拡張薬：アトロベント，テルシガン，フルブロン，神経因性膀胱治療薬：バップフォー，ボラキス，総合感冒薬：PL 顆粒，鎮咳薬：トクレス，食欲抑制薬：サノレックス

「レーザー虹彩切開術などの眼科的処置により散瞳による急激な眼圧上昇を防ぐ眼科的な処置が施された患者に対しては使用可能であるか」という質問に対しては、

		眼圧上昇症例(副作用)報告		
		あり	類薬であり	なし
眼圧への影響に関するデータの有無	ヒト	7*	1	4
	動物	1	2	1
	なし	9	18	16

*数字は報告薬剤数を示す

Fig. 3. 調査対象薬剤 (n=59) の「投与禁忌」とする根拠となった情報の有無

投与を「禁忌」とする薬剤59薬剤のうち33薬剤(56%)では「投与可能である」との回答が得られたが、これについて添付文書上に明記する予定は今のところないとのことであった。また、残りの4割は、「緑内障であることに変わりないため」、「データがない」、「使用経験がないなど」の理由で、「禁忌」であることに変わりはないという回答であった。

考 察

緑内障患者に対する薬剤使用については、薬剤の眼圧に及ぼす影響に関する情報を基に、それぞれの患者ごとに薬剤の使用が適正であるか否かを判断して使用する必要がある。しかし、現状では、添付文書上の記載において、単に緑内障患者に禁忌とされている薬剤が、対象薬剤の約半数を占めていた。実際に散瞳により急激な眼圧上昇を引き起こす可能性があるのは、閉塞隅角や狭隅角に分類される緑内障でありながら、適切な眼科的処置を受けていない患者と考えられる⁴⁾。添付文書上の現在の記載方法が医療現場において混乱を招くことはすでに報告もあり⁵⁾、特に、「緑内障」と大まかな分類で表記される薬剤では原因や病態に合わせた適切な薬物投与を不可能にしていることも考えられる。

今回の調査において、点眼薬以外の薬剤を使用していた患者のうち約18%が添付文書上で緑内障に「禁忌」あるいは「原則禁忌」とされる薬剤を使用していたが、この結果は渡邊らの報告⁶⁾とほぼ同じであった。「禁忌」とされる薬剤を使用していた5名の患者の中で、「散瞳」による眼圧上昇の起こらない型の緑内障患者や急性の緑内障発作が起こらないよう処置されている3症例に対しては、薬剤の中止による全身状態の変動を考慮し、投与継続になった。この結果から、薬剤の使用が添付文書上で「禁忌」でありながら、実際には投与が可能であることや、むしろ全身状態の安定を考慮し投与が推奨される可能性があることが示唆された。しかし残りの2症例については、これまでの薬剤の使用が適正でないと考えられ、薬剤使用の可否を判断するために不可欠である患者情報が他施設や他診療科の医師や薬剤師に十分に伝達されていない可能性が考えられた。早川ら⁷⁾は、患者が自らの「緑内障」の病型を「閉塞または狭隅角」であると認識し、他施設・他診療科において申し出ている割合は約50%であり、眼科的処置の有無についての認知度も6割程度であると報告しており、今回の結果からも患者自身の認識の低さが示唆された。

投与を「禁忌」とする根拠となる薬剤情報の有無については、対象とした59品目のうち16品目(27.1%)がこれに関する副作用報告および研究データのいずれも「ない」と回答している。さらに、投与を「禁忌」とする理由として、「同種同効薬の他社製品に記載があるため」や、「抗コリン作用を有する薬剤であるため」との回答がほとんどであった。根拠なく「禁忌」という表記が添付文書に記載されることによって、患者は「緑内障」であることから、本来受けられるはずの有効な薬物治療が受けられないという状況にもなりかねない。したがって、メーカーは、「禁忌」とする根拠を、研究データや副作用報告に基づいてより明確に提示する必要がある。さらに、レーザー虹彩切開術など、散瞳による眼圧上昇を防ぐための眼科的処置による薬剤投与の可否の情報を添付文書に追記することにより、臨床の場において、より適正な薬物療法の実施が可能となる。

一方、緑内障患者に対しては、自らの緑内障の型についての認識や眼科的処置の内容についての理解を深め、

さらにその情報をすべての医療機関において、必ず提示する必要があると考えられた。これらの情報は、使用薬剤と合わせて一元管理することが望ましい。複数の診療施設を受診する際には、「お薬手帳」などを用いて、患者自身の緑内障型およびレーザー虹彩切開術などの眼科的処置の有無などの情報を、他施設の医師や薬剤師に伝え、適切な薬物療法が受けられるような働きかけを行う必要がある。また、眼科医によれば、内用薬剤による緑内障発作の危険率が最も高いのは、自らが閉塞もしくは狭隅角緑内障でありながら、眼科での診察や適切な処置を受けていない患者や、眼症状と内用薬を無関係だと考えている患者に多いといわれている⁸⁾。このことから薬剤師は、抗コリン薬および抗コリン作用を有する薬剤、さらに副腎皮質ホルモンなどの内用薬剤によって引き起こされる急性緑内障発作に関する正確な情報を熟知し、適切な副作用情報を医師および患者に提供する必要がある。

引用文献

- 1) 石川均, 若倉雅登, 眼に影響を与える薬剤・放射線, *Pharma Medica.*, 16, 69-73(1998).
- 2) 普天間稔, 中島章, 薬剤と眼障害, 臨床と薬物治療, 7, 264-269(1988).
- 3) 笠原英城, DIクイズ・服薬指導—緑内障患者とOTC かぜ薬—, *NIKKEI Drug Information*, 10月10日号, p.34(1999).
- 4) 前田秀高, 根木昭, 緑内障患者への薬剤投与の留意点, 調剤と情報, 6, 1297-1305(2000).
- 5) 門脇裕子, 上島悦子, 黒川信夫, 矢内原千鶴子, 緑内障患者への薬剤管理指導, *薬局*, 48, 239-246(1997).
- 6) 渡邊佳世子, 安本祥子, 田部和久, 緑内障患者に対する禁忌薬の処方実態, *日病薬誌*, 36, 1261-1263(2000).
- 7) 早川博明, 鈴木敦子, 片桐歩, 青木一秀, 長部千絵子, 遠藤奈奈, 根岸仙一, 信田和男, 緑内障と禁忌薬 第2報 閉塞隅角緑内障患者に対するアンケート調査, *日病薬誌*, 37, 1039-1041(2001).
- 8) 鈴木亮, 手嶋みどり, Q6高眼圧をひき起こす内服薬について教えてください, *あたらしい眼科*, 16(臨増), 71-75(1999).

薬剤管理指導業務における副作用モニタリングの
標準化と監査の試み
— 糖尿病代謝内科および腎臓内分泌内科病棟において —

大野能之*, 草間真紀子, 伊藤愛美, 高柳理早, 高山和郎,
青山隆夫, 中村 均, 鈴木洋史, 伊賀立二
東京大学医学部附属病院薬剤部

Standardization and Audit of Adverse Drug Reaction
Monitoring in Hospital Pharmaceutical Care
— In Metabolic Diseases, Nephrology and Endocrinology Ward —

Yoshiyuki Ohno*, Makiko Kusama, Emi Ito, Risa Takayanagi, Kazuo Takayama,
Takao Aoyama, Hitoshi Nakamura, Hiroshi Suzuki and Tatsuji Iga
Department of Pharmacy, University of Tokyo Hospital,
Faculty of Medicine, University of Tokyo

[Received August 23, 2004]
[Accepted October 13, 2004]

Monitoring adverse drug reactions in hospital pharmaceutical care is important in ensuring that drugs are administered safely. However, it is not efficient to uniformly monitor all adverse drug reactions for all drugs. We therefore drew up standard guidelines for the efficient monitoring of adverse drug reactions in the hospital's metabolic diseases, nephrology and endocrinology ward.

As a preliminary study for this purpose, we investigated the reasons for hospitalization and medications for 302 patients to whom we provided pharmaceutical care in this ward between April 2002 and March 2003. Based on the results, 8 types of drug (sulfonylureas, α -glucosidase inhibitors, biguanides, pioglitazone, HMG-CoA reductase inhibitors, fibrates, histamine H₂ receptor antagonists, allopurinol) were selected for special monitoring and monitoring sheets were prepared for following up patients who had started to use such drugs within the last six months, and those at high risk of adverse drug reactions. Patients were monitored by 3 pharmacists who periodically audited the patients' monitoring plans. As a result of these activities, physicians accepted prescriptions proposed by our pharmacists for 9.8% of the patients, in consideration of the early detection and prevention of adverse drug reactions.

Thus, our standardization of the monitoring of adverse drug reactions in hospital pharmaceutical care proved to be effective for the early detection and prevention of adverse drug reactions.

Key words — adverse drug reaction, monitoring, pharmaceutical care, clinical pharmacist

緒 言

薬物治療において、副作用をモニタリングして患者の安全性を確保することは、薬剤師の重要な職務である。近年、副作用の重篤化防止への薬剤師の関与は数多く報告されており¹⁻³⁾、海外では臨床薬剤師が薬剤関連有害事象の減少に貢献していることが評価されている⁴⁻⁶⁾。

日本病院薬剤師会では、“薬あるところに薬剤師あり”の標語のもと、薬剤管理指導業務の完全実施を推奨しており、質と量を向上させる努力が続けられている。その中で、病院薬剤師の専門性と役割を活かした副作用モニタリングは、質の向上の面から今後さらに充実すべき業務といえる。

しかし、医学の進歩に伴って薬物療法が多様化するに従い、報告される薬剤の副作用も非常に多岐にわたって

* 文京区本郷 7-3-1 ; 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8655 Japan

いることから、すべての患者のすべての薬剤の副作用について均一にモニターすることは非効率的であると考えられる。薬剤管理指導業務において、薬剤師がより確実に副作用回避に貢献するためには、副作用の危険因子等を考慮した上で、患者の使用薬剤の中から特に注意すべき薬剤やその副作用を抽出し、患者個別に副作用をモニターすることが重要である。さらに、薬剤や副作用の抽出あるいは副作用モニタリングの内容に薬剤師間で差異が生じることを防ぐことも必要である。そのためには、薬剤管理指導業務における副作用モニタリングを標準化し、患者個々のモニタリング計画について薬剤師間で監査することが有用であると考えられる。

そこで、糖尿病代謝内科(以下、糖代内科と略す)および腎臓内分泌内科(以下、腎内科と略す)の薬剤管理指導業務における副作用モニタリングの標準的指針を構築し、評価したので報告する。

方 法

1. 糖代内科・腎内科における入院患者情報の収集

当院糖代内科・腎内科の入院患者の状況を把握するために、2002年4月～2003年3月までの1年間に薬剤管理指導を行った302名(糖代内科:187名,腎内科:115名)の患者の入院目的および使用薬剤(内服薬)について診療科別に調査した。使用薬剤は、入院時に使用していた薬剤と入院後に開始した薬剤に分類した。

2. モニター重視薬剤の選出とモニタリングシートの作成

入院目的および使用薬剤の調査結果から、使用頻度が高くかつ重篤な副作用の報告が多いため副作用モニタリングが特に重要であると考えられた薬剤をモニター重視薬剤として選出し、モニタリングシートを作成した。これらの選出と作成には各薬剤の添付文書および「重大な副作用回避のための服薬指導情報集1～4(日本病院薬剤師会編:じほう,1997-2001)」、「薬剤による副作用と中毒(清水直容監修:ミクス,1989)」、「重大な副作用とそのモニタリング(伊賀立二監修:薬事,臨時増刊号40,1998)」および「症状からみた薬の副作用(名尾良憲著:中外医学社,1986)」などを参考資料として使用した。

3. モニター重視患者の選出とモニタリング計画に関する監査の実施

モニター重視薬剤の使用を過去6カ月以内に開始している患者、副作用の危険因子を高度に有する患者、および副作用の疑いのある患者をモニター重視患者とした。また、週1回、担当薬剤師間(3名)で指導中のすべての患者におけるモニタリング計画の適否についての監査を

行った。

4. 副作用情報の提供

医師・看護師への副作用モニタリングに関する情報提供は、口頭および診療録への記載により行った。

5. 副作用モニター標準的指針の運用とその評価

構築した副作用モニター標準的指針の概念図を図1に示した。2003年6月16日～8月15日の2カ月間、糖代内・腎内病棟において、この指針に沿った薬剤管理指導業務を試み、モニター重視患者およびそのモニター重視理由について調査した。また、モニター重視患者における副作用回避の面からの処方提言の受け入れ状況について調査した。

結 果

1. 糖代内・腎内病棟における入院目的および使用薬剤

糖代内科における入院患者(187名)のうち、性別は男性106名,女性81名であり、年齢は 62.7 ± 11.1 歳(平均±標準偏差)であった。入院目的は96.3%が糖尿病教育入院であった。入院時使用薬剤総数は952剤,1人あたりでは平均5.1剤(最大使用薬剤数:19剤)であった。主な薬剤は、糖尿病用剤(23.1%),血圧降下剤(11.3%),血管拡張剤(9.7%),消化性潰瘍用剤(7.0%),高脂血症用剤(6.9%)であった(図2a)。また、入院中に追加された薬剤は計283剤で、1人あたり平均2.2剤(最大追加薬剤数:11剤)であり、主な薬剤は、糖尿病用剤(19.8%),血圧降下剤(11.7%),消化性潰瘍用剤(6.4%),その他の血液・体液用剤(6.0%),下剤・浣腸剤(5.3%),高脂血症用剤(4.6%)であった(図2b)。

腎内科の入院患者(115名)のうち、性別は男性51名,女性64名であり、年齢は 60.8 ± 15.7 歳(平均±標準偏差)であった。主な入院目的は、透析導入(32.2%),ネフローゼ症候群(29.6%),甲状腺・副腎疾患(16.5%)であった。入院時使用薬剤総数は696剤で、1人あたり平均6.1剤(最大使用薬剤数:19剤)であった。主な薬剤は、血圧降下剤(13.1%),血管拡張剤(12.1%),利尿剤(10.3%),消化性潰瘍用剤(9.3%),その他の血液・体液用剤(5.7%),痛風治療剤(5.0%)であった(図3a)。また、入院中に追加された薬剤は計253剤で、1人あたりの平均使用薬剤数は1.5剤,1人あたりの最大追加薬剤数は7剤であり、主な薬剤は、血圧降下剤(12.6%),消化性潰瘍用剤(12.6%),利尿剤(9.1%),抗生剤(7.1%),血管拡張剤(5.5%)であった(図3b)。

入院中定期指導時

入院中新規処方時

入院時

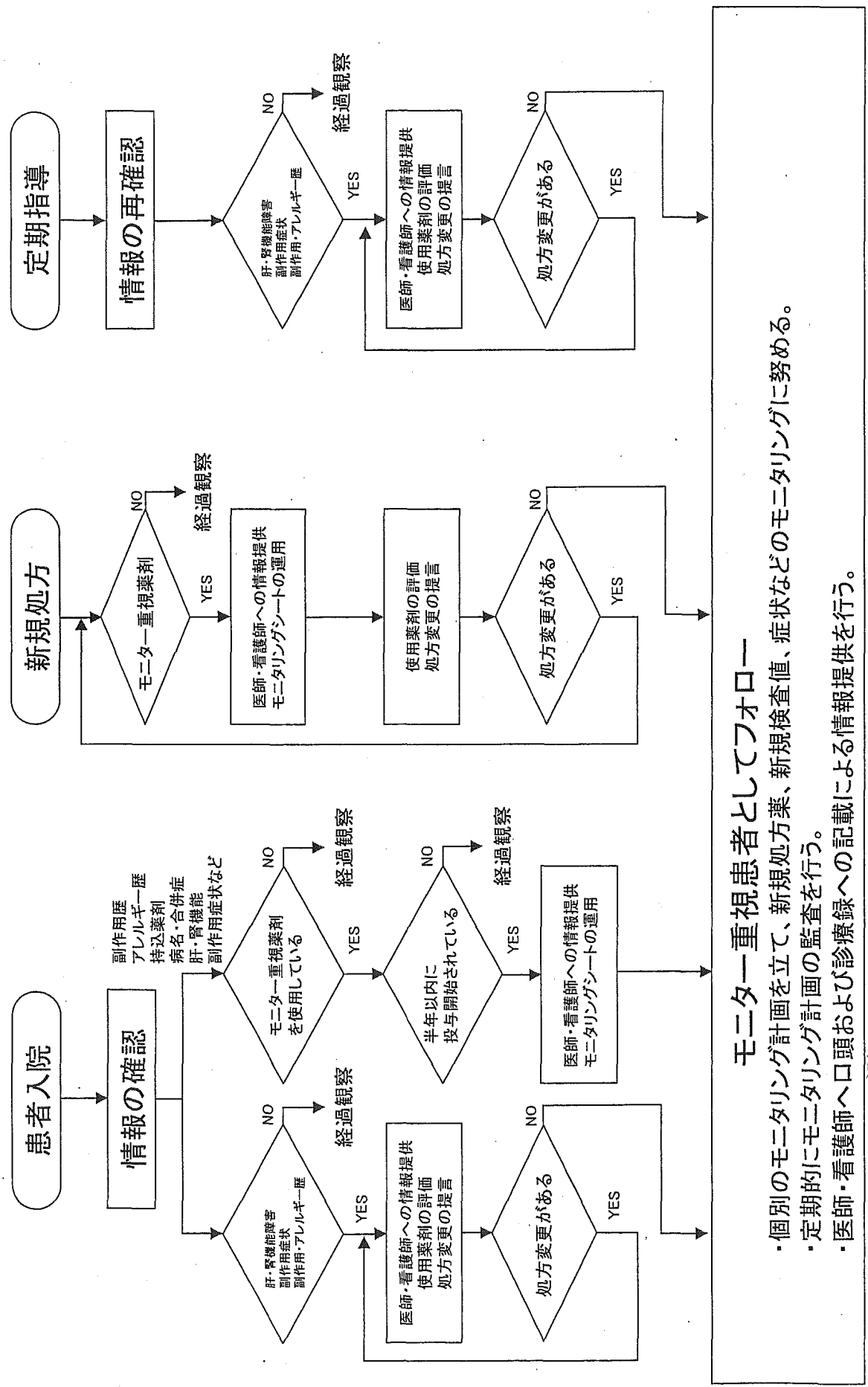


図 1. 入院患者における副作用モニター標準的指針の概念図

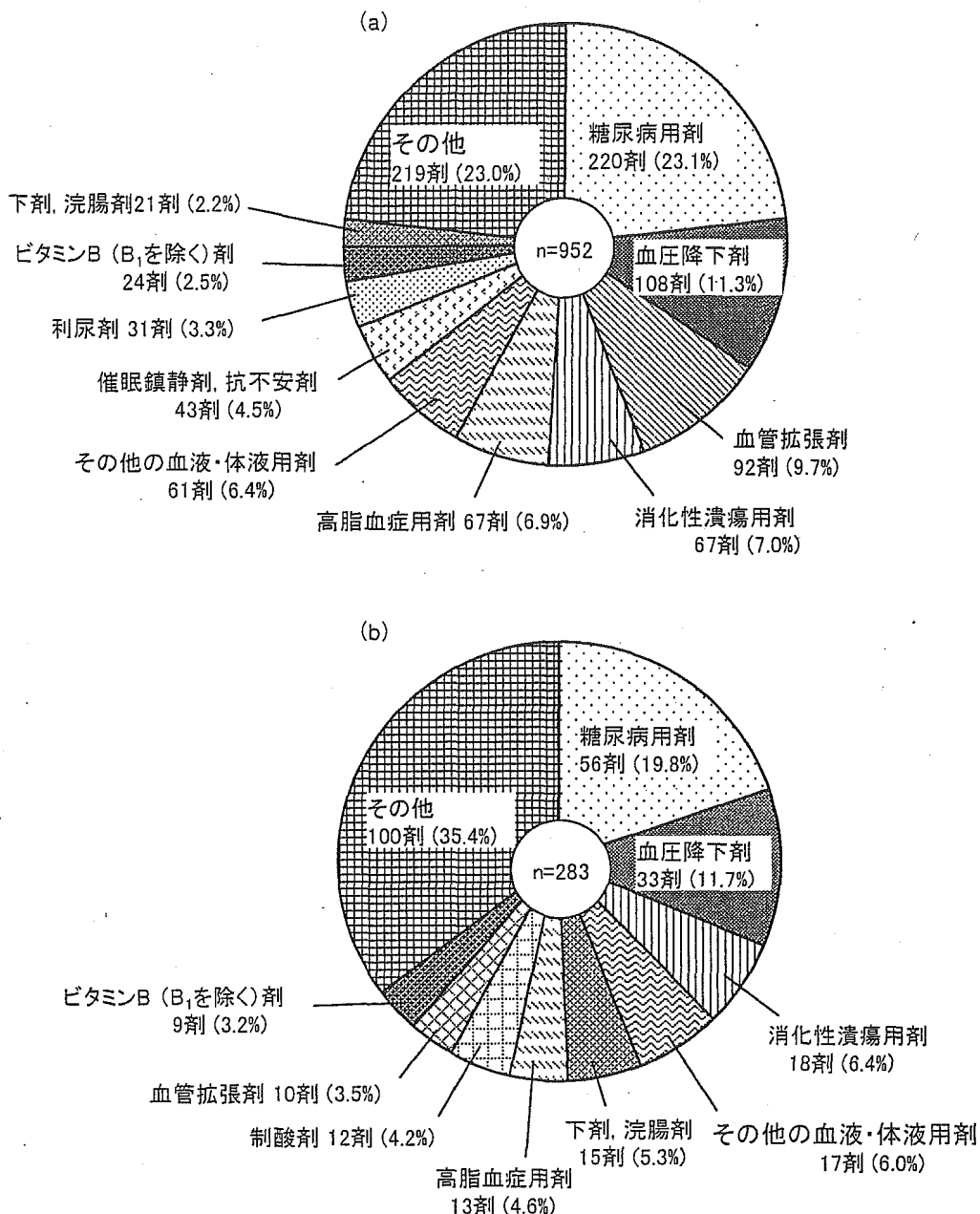


図2. 糖尿病代謝内科における患者の入院時使用薬剤と入院中に追加された薬剤 (2002年4月~2003年3月)

2. モニター重視薬剤の選出とモニタリングシートの作成

入院目的および使用薬剤の調査結果から、使用頻度が高くかつ重篤な副作用の報告が多いため特に副作用モニタリングが重要であると考えられる糖尿病用剤のスルホニルウレア剤(ナテグリニドおよびグリメピリドを含む)、ピグアナイド剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、ピオグリタゾン、高脂血症治療剤のHMG-CoA還元酵素阻害剤、フィブラート系薬剤、消化性潰瘍用剤のH₂受容体拮抗剤、および痛風治療剤のアロプリノールの8分類をモニター重視薬剤として選出した(表1)。これらの薬

剤については、副作用の危険因子、検査値・自覚症状のチェック項目等を取り入れたモニタリングシートを作成した(図4)。また、入院目的の調査結果から、透析導入目的の患者や糖尿病腎症の患者など、腎機能の低下した患者が多いことが推察されることから、フィブラート系薬剤、アロプリノールおよびH₂受容体拮抗剤のモニタリングシートには腎機能の低下に応じた投与量の一覧表を参考情報として取り入れた。

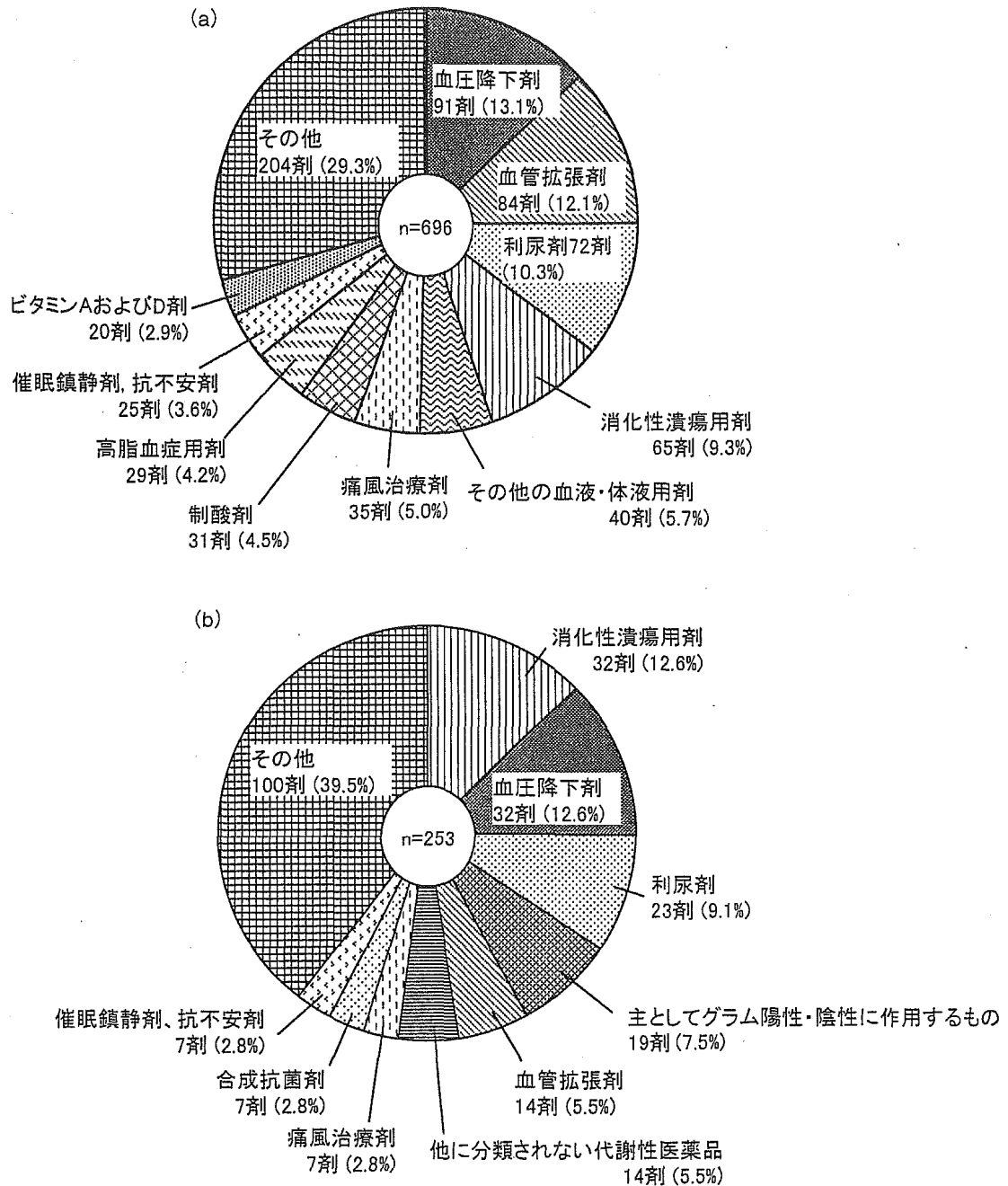


図3. 腎臓内分泌内科における患者の入院時使用薬剤と、入院中に追加された薬剤 (2002年4月～2003年3月)

3. モニター重視患者の選出とモニタリング計画に関する監査の実施

モニター重視患者をリスト化することにより(図5), その患者のモニター重視理由およびモニター重視項目を随時把握することが可能となった。また, 週1回のモニタリング計画に関する監査の実施により, 薬剤師間での副作用モニターにおける判断基準を統一できた。監査は指導中のすべての患者について, 各患者の担当者が入院目的, 疾患, 服用薬剤, 臨床検査値, 新規処方薬剤, 副作用モニター状況などを発表し, 他の薬剤師が指導記

録, 薬歴および診療端末などを確認しながらモニタリング計画の適否やモニター項目の妥当性, 問題点の解決策などについて質疑応答形式で討論を行い, 今後のモニタリング計画に関する検討を行った。

4. 2003年6月16日～8月15日(2カ月間)のモニタリング内容とその結果

2003年6月16日～8月15日の2カ月間, 糖代内科・腎内科において, 担当薬剤師3名によりこの指針に沿った薬剤管理指導を行った。指導患者数は糖代内科患者77名

表1. モニタリング重視薬剤と主な重篤な副作用

	薬剤	主な重篤な副作用
糖尿病用剤	スルホニルウレア剤	肝障害、血液障害、低血糖
	α -グルコシダーゼ阻害剤	肝障害、腸閉塞、低血糖
	ビグアナイド剤	肝障害、乳酸アシドーシス、低血糖
	ピオグリタゾン	肝障害、浮腫、低血糖
高脂血症治療剤	HMG-CoA還元酵素阻害剤	肝障害、横紋筋融解症(ミオパチー)、腎障害
	フィブラート系薬剤	肝障害、横紋筋融解症(ミオパチー)、腎障害
消化性潰瘍用剤	H ₂ 受容体拮抗剤	肝障害、血液障害、精神神経症状
痛風治療剤	アロプリノール	肝障害、血液障害、スティーブンスジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症

[男性44名, 女性33名, 年齢: 62.4±11.6歳(平均±標準偏差)], 腎内科患者35名 [男性15名, 女性20名, 年齢: 57.1±17.5歳(平均±標準偏差)]の計112名であった。糖代内科での入院目的は88.3%が糖尿病教育入院であり, 腎内科での主な入院目的は, 透析導入(37.1%), ネフローゼ症候群(20.0%), 甲状腺・副腎疾患(20.0%)であった。そのうちモニター重視患者として選出された患者は糖代内科40名(51.9%), 腎内科19名(54.3%)の計59名(52.7%)であった。図6にモニター重視理由の内訳を示した。

これらのモニタリングの結果, 副作用回避の観点からの薬剤師の処方提言はすべて受け入れられ, その症例は, 11名(14件)[糖代内科: 8名(9件), 腎内科: 3名(5件)]で, 全指導患者の9.8% [糖代内科: 10.4%, 腎内科: 8.6%]であった。それらの薬剤師からの処方提言とその結果の例の一部について表2および図7に示した。受け入れられた処方提言の内容は, 副作用あるいは副作用の疑いによる処方変更5件, 副作用発現回避のための処方変更7件, 相互作用回避のための処方変更1件, 処方ミスの指摘1件であった。

考 察

薬剤管理指導業務における薬剤師の役割は, 患者個々の病態, 検査値, 薬歴などを把握したうえで薬学的知識を活用することにより, 服薬アドヒアランスの向上, 薬物治療効果の向上および副作用の回避など患者個々における適正な薬物治療に貢献することである。そのためには, 薬剤師は全般的な薬学的知識のほか, その疾患あるいは診療科における専門的知識を修得することも必要と

なる。しかし, 現実には個々の薬剤師の薬学的知識および専門的知識には個人差が生じており, 薬剤管理指導業務の質は, 薬剤師個人の能力に依存しやすい⁷⁾。一方, 医師の診療では, 疾病あるいは診療科における専門医化が行われており, また入院患者一人に対し, 研修医と指導医のように複数の医師が担当している場合が多い。さらにカンファランスなどで, 多くの医師により患者の治療方針についての検討が行われるため, 担当医師による診療の差が生じにくい体制ができてきているといえる。

また, 看護師においても, 看護計画が適切に行われているかどうかの監査会が行われている場合が多い。したがって, 薬剤管理指導業務においても, 患者個々の薬学的管理が適切に行われるためには, 薬剤師の薬学的知識および専門的知識の向上に加え, その個人差を最小限にするための標準化と監査体制の構築が重要である。

当院では糖代内科および腎内科の薬剤管理指導業務を3人の薬剤師が担当している。担当者の薬剤師経験年数は2年から8年と大きな差があり, 業務経験の内容も異なっているため, 薬剤管理指導業務における指導内容においても差異が生じていた。また, その指導の内容は観察・ケア的な指導である副作用モニタリングよりも, 教育的な指導に重点が置かれ, 特に新人薬剤師の場合は, 副作用モニタリングを実施することは理解しているが, 臨床上どの薬剤の副作用モニタリングが重要なのか, あるいは何をモニターすればよいのかの抽出が困難であった。そのため, 観察・ケア的な指導が重要となる副作用モニタリングの標準的指針を構築し, そのモニタリング計画の適否について監査を行ったことの意義は非常に大きいと思われる。われわれの構築した副作用モニタリングの標準的指針は, 副作用モニター対象薬剤とモニター

副作用確認用紙 No. 8		患者氏名 _____ (ID _____) 室 _____		投与開始日 _____			
アロプリノール (ザイロリック [®] 、アロシトール [®] 等)							
副作用	危険因子、好発時期、対策等	モニター項目	検査値	症状	/	/	/
肝機能障害	腎機能障害のある患者では本剤やその代謝物の排泄が遅延し高い血中濃度が持続するので、投与量の減量や投与間隔の延長を考慮すること。	GOT GPT γ-GTP AL-P LDH等		全身倦怠感 嘔気・嘔吐 黄疸 発熱等	/	/	/
溶血性貧血	特に腎不全患者に副作用が発現した場合は重篤な転帰をたどることがあり、死亡例も報告されている。	RBC Hb Ht LDH i-Bil		貧血症状(動悸、息切れ、立ちくらみ、易疲労感、倦怠感、頭痛、顔面蒼白など) 黄疸	/	/	/
再生不良性貧血 汎血球減少 無顆粒球症		WBC RBC PLT		顆粒球減少症状(発熱、咽頭痛、倦怠感、感染) 血小板減少症状(紫斑出血、点状出血、鼻出血、歯肉出血)、 貧血症状(動悸、息切れ、立ちくらみ、易疲労感、倦怠感、頭痛、顔面蒼白など)	/	/	/
スティープン ス・ジョンソン 症候群(皮膚粘 膜眼症候群)	投薬から発症までの期間は、早いもので3日以内、多くは15~21日までに発症している。大半は1~3週で、なかには1カ月以上も経って発症したものも報告されているが、極めてすくない。			発熱、頭痛、関節痛、関節背面を中心に紅斑 口腔粘膜、外陰部粘膜、眼粘膜などの紅斑、水膨れ	/	/	/
中毒性表皮壊死 症				発熱や膿瘍、外陰部、体幹などに広範囲な紅斑が出現した後、急速に水泡が生じる	/	/	/

主として腎排泄型であり、腎機能に応じた投与量の減量および投与間隔の延長が必要である。(裏面参照) 平成15年5月 作成

(おもて)

服薬指導チェック欄

肝機能障害 (指導日 _____)

感染、出血、貧血症状 (指導日 _____)

理解度確認 (指導日 _____)

【腎機能に応じたアロプリノールの使用量の目安】

$C_{cr} > 50 \text{ mL/min}$	100~300mg/日
$30 \text{ mL/min} < C_{cr} \leq 50 \text{ mL/min}$	100mg/日
$C_{cr} \leq 30 \text{ mL/min}$	50mg/日
血液透析施行例	透析終了時に100mg
腹膜透析施行例	50mg/日

(高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第1版, 日本痛風・核酸代謝学会, 2002)

併用注意薬剤: 6-メルカトプリン、アザチオプリン、ピダラビン、ワルファリン、シクロフォスファミド、フェニトイン、テオフィリンなど

併用により過敏反応が発現するとの報告: ペントスタチン、カプトプリル、ヒドロクロロチアジド、アンピシリン

特記事項

(うら)

図4. モニタリングシート(アロプリノールの例)

項目が抽出されているため薬剤師間でのモニタリングの差異が少ないと考えられる。本指針では、選出したモニター重視薬剤に関してはすべて、6カ月以内に使用を開始している患者をモニター重視患者とした。その根拠としては、これらの薬剤の多くの副作用の好発時期の報告

が6カ月以内であるためである⁸⁻¹⁴⁾。効果的な副作用モニタリングには、選出した薬剤分類毎にさらに詳細なモニター重視期間を設定することが有用であると考えられる。しかし、実際には効率性は低下するため、選出したすべてのモニター重視薬剤について6カ月以内に使用を

患者番号	患者氏名	診療科	室	担当薬剤師	モニター重視理由	モニター項目	備考
3927〇〇〇	東大花子	腎内	1245	大野	7/11 腎障害あり (HD導入) 7/22 リビトール開始 7/26 ベイスン開始	使用薬剤 モニタリングシート参照 モニタリングシート参照	CK高値(甲状腺機能低下症) ローコールで食欲不振あり中止 リボバスでCK更に上昇あり中止 の副作用歴あり
5541〇〇〇	本郷太郎	糖代内	462	革間	7/11ベイスン開始	モニタリングシート参照	
4504〇〇〇	池之端一郎	腎内	1231	大野	7/16 腎障害あり (Cre 5.6) 汎血球減少症	使用薬剤 血算	ザイロリックによる汎血球減少症 の可能性を指摘→投与中止 7/17 ガスター 常用量の指示 →タケブロンへ変更
5659〇〇〇	赤門二郎	糖代内	463	伊藤	7/17 肝障害あり LC, HCC		

図5. モニター重視患者リスト(糖尿病代謝内科・腎臓内分泌内科)と記載例

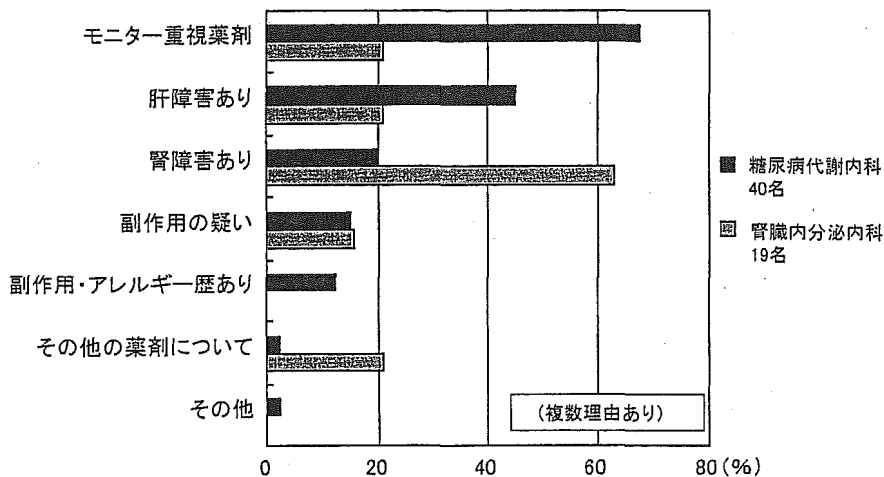


図6. モニター重視患者のモニター重視理由の内訳 (2003年6月16日～8月15日)

開始した患者をモニター重視患者と設定し、それぞれの副作用の好発時期をモニタリングシートに取り入れた。

本指針では副作用モニタリングの標準化あるいは効率性の面から、8分類のモニター重視薬剤を設定したが、設定した薬剤以外の薬剤の副作用モニタリングが重要となる例もある。その判断が薬剤師個々の能力のみによらないように、定期的な監査の場で処方薬を確認し、担当薬剤師間でモニタリング計画について協議した。副作用危険因子の抽出に関しても、実際には標準化が困難な面も多い。例えば肝障害の有無の判断を単に検査値の基準値のみで判断することはできず、肝酵素の上昇にしても、その上昇の時間的経過や上昇の度合いなども考慮すべきであり、判断の基準を標準化することは非常に難しい。したがって、他の薬剤師や医師の見解を聞いたうえで、副作用モニタリングの適否について協議することも

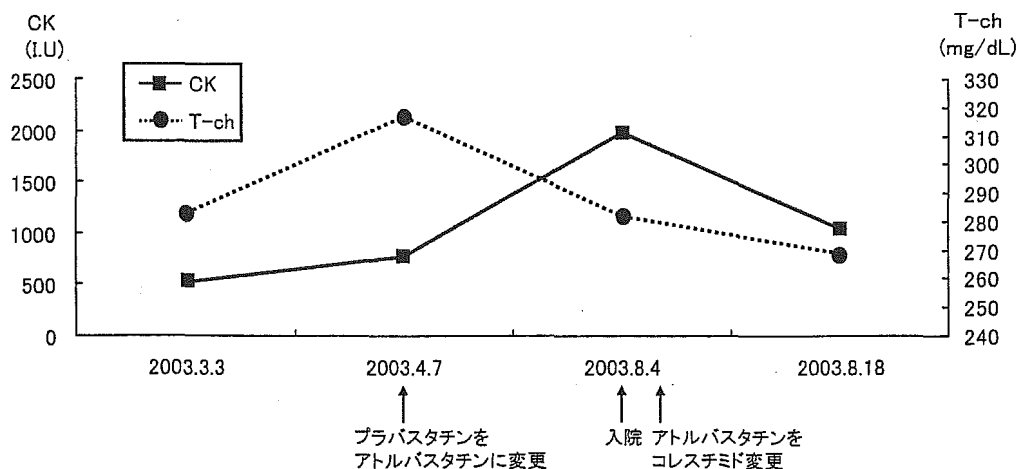
重要であり、標準化できない面を補う目的からも、監査の実施は有用であった。

本指針の試みにより、全指導患者のうち52.7%の患者がモニター重視患者として抽出され、そのうち18.6%の患者(全指導患者の9.8%)において、副作用の早期発見・回避の観点からの薬剤師の積極的処方提言が行われ、受け入れられた。また、非モニター重視患者群において特に問題となる副作用が発現した症例はなかった。副作用の早期発見・回避の観点からの薬剤師の積極的処方提言はすべて受け入れられ、効率的かつ効果的な副作用モニタリングが行われたものと考えている。処方提言例のなかには、薬剤師が介入しなくても重篤な副作用が発現しなかった可能性や、医師や患者が気づいて同じ結果になっていた可能性がある。しかし、重篤な副作用などが実際に発現してしまう一つの要因として、医師の確

表2. 薬剤師による提言とその結果の例

症例の背景	モニター重視理由	薬剤師からの提言とその結果
1 アサテオプリンを服用している患者にアロプリノールが処方された。	モニター重視薬剤 (アロプリノール) 肝障害あり(軽度)	アサテオプリンの代謝阻害による骨髄抑制の副作用増強の可能性があることを指摘。アロプリノールの投与は中止となった。
2 腹膜透析患者に酸化マグネシウムが継続的に投与され、血中マグネシウムが高値となった。	腎障害あり 副作用の疑い (高マグネシウム血症)	酸化マグネシウムからセンソシド錠での排便コントロールへの変更を依頼。その後、血中マグネシウムは低下し、排便コントロールも良好であった。
3 79歳女性、軽度腎障害あり。早朝低血糖を示すが低血糖の自覚症状なし。グリメピリド 3mg/day、フホルミン 150mg/dayおよびアテノロール 100mg/dayを服用していた。	モニター重視薬剤 (グリメピリド) (フホルミン) 腎障害あり(軽度)	腎障害によるグリメピリドおよびフホルミンの排泄遅延の可能性と β 遮断薬であるアテノロールによる低血糖症状マスクの可能性を指摘。グリメピリド、フホルミンを中止しナテグリニドを開始した。また、アテノロールを漸減中止した。早朝低血糖は改善し、血圧コントロールも良好であった。
4 フホルミンを服用しており、入院中に造影剤使用(心臓カテーテル検査)の予定があった。	モニター重視薬剤 (フホルミン)	造影剤使用2日前にフホルミン一時中止の予定であったが、中止の指示がなかったため、指摘した結果中止となった。
5 腎障害あり、入院時汎血球減少傾向がみられていた。1か月前よりアロプリノールを開始していた。また、入院後ファモチジン (40mg/day)の投与開始の指示がだされた。	モニター重視薬剤 (アロプリノール) (ファモチジン) 腎障害あり 副作用の疑い (汎血球減少症)	アロプリノールの投与量は腎機能に応じた投与量ではあるが、アロプリノールの副作用として汎血球減少症があることを指摘。また、ファモチジンは腎機能に応じた投与量の減量が必要であること、ファモチジンにも汎血球減少症の副作用があることを情報提供した。その結果、アロプリノールは投与中止となり、ファモチジンの投与開始も中止となった。
6 腎障害があり、ジゴキシンを0.25mg/day服用している患者。初回面接時、ジゴキシンの中毒症状の経験があることがわかった。	腎障害 副作用歴あり (ジゴキシ中毒)	ジゴキシンの減量を依頼。0.125mg/dayに減量となった。また、監査(Audit)時に退院処方にジゴキシが0.25mg/dayで処方されていることが判明し、訂正を依頼した。
7 グリベンクラミドからグリメピリドへ変更。さらに、フホルミン、アカルボースが増量となった。	モニター重視薬剤 (グリメピリド) (フホルミン) (アカルボース)	薬剤変更日の昼食前および15時の血糖が60台と低いため、患者および看護師に低血糖の注意を促した。また、医師にグリメピリドの減量について提言した。翌日よりグリメピリドは減量となり低血糖を起こさずに血糖コントロールも良好となった。

クレアチニンキナーゼ(CK)および総コレステロール値(T-ch)の推移



66歳女性。4か月前より家族性高コレステロール血症のコントロール不良のため、プラバスタチンがアトルバスタチンに変更されていた。入院時のCKは1975 I.U.と高値であり、アトルバスタチンによる横紋筋融解症が疑われたため、医師にアトルバスタチンからコレステチミドへの処方変更を提言し変更した結果、CKは低下し、T-chの上昇も認められなかった。

図7. クレアチニンキナーゼ(CK)上昇のため、アトルバスタチンからコレステチミドへの処方変更を提言した症例

認不十分や思い込みなどの単純的なミス積み重ねによる場合もある。そのなかで、早期に確実に副作用発現を未然に防止するために、薬剤師という立場から独自の提言を行うことは重要なことである。しかし、今後薬剤師による副作用モニタリングの意義をより明確にするため

には、その貢献度の定量的評価や薬剤師だからこそ回避することができた症例の提示を積極的に行っていくことが必要である。また、今後はこのような監査を副作用モニタリングに限定せず、患者個々の薬剤管理指導計画全般に対して行い、他の診療科担当薬剤師による監査も導

入し、より質の高い薬剤管理指導業務への展開を行っていきたいと考えている。

引用文献

- 1) 日病薬医薬情報委員会, 平成13年度プレアボイド報告の概要, 日本病院薬剤師会雑誌, **39**, 329-330 (2003).
- 2) 片山歳也, 大井一弥, アカルボース誘発性肝障害の重篤化を防止できた一症例, 医療薬学, **29**, 300-304 (2003).
- 3) 石坂敏彦, 向井淳治, 阪口恵子, 浅香清一, 整形外科術後の疼痛緩和における薬剤師の介入-NSAIDsの副作用に対する有用性の検討-, 日本病院薬剤師会雑誌, **39**, 1261-1264 (2003).
- 4) L.L. Leape, D.J. Cullen, M.D. Clapp, E. Burdick, H.J. Demonaco, J.I. Ericson, D.W. Bates, Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit, *JAMA*, **282**, 267-270 (1999).
- 5) S.N. Kucukarslam, M. Peters, M. Mlynarek, D.A. Nafziger, Pharmacist on round teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units, *Arch. Intern. Med.*, **163**, 2014-2018 (2003).
- 6) A.P. Guignard, S. Couray-Targe, C. Colin, G. Chamba, Economic impact of Pharmacist' interventions with nonsteroidal antiinflammatory drug, *Ann. Pharmacother.*, **37**, 332-338 (2003).
- 7) 芹沢いづみ, 金子重雄, 服薬指導業務の標準化および積極的プレアボイド報告に向けて, 月刊薬事, **42**, 2039-2048 (2000).
- 8) 戸田剛太郎, 北見啓之, 杉山雄一, 赤尾光昭, 岡芳知, 後藤由夫, アカルボース投与例に発生した肝障害の臨床的特徴に関する検討, 臨床医薬, **7**, 1047-1054 (2000).
- 9) K.A. Chan, A. Truman, J.H. Gurwitz, J.S. Hurley, B. Martison, R. Platt, J.E. Everhart, R.H. Moseley, N. Terrault, L. Ackerson, J.V. Selby, A cohort study of the incidence of serious acute liver injury in diabetic patients treated with hyperglycemic agents, *Arch. Intern. Med.*, **163**, 728-734 (2003).
- 10) 北見啓之, 薬剤アレルギー性肝障害のまとめ, 肝臓病学の進歩, **16**, 44-51 (1990).
- 11) 溝口靖紘, 宮島慶治, 申東桓, 木岡清英, 関守一, 小林絢三, 門奈文之, 森沢成司, 山本祐夫, 薬物アレルギー性肝炎の研究-過去20年間の症例について-, 大阪市医学会雑誌, **38**, 861-870 (1989).
- 12) M.L. William, Drug-induced hepatotoxicity, *N. Engl. J. Med.*, **349**, 474-485 (2003).
- 13) 厚生省医薬品副作用情報, No. 112, 119, 128, 129.
- 14) 澤田康文, 山田安彦, 伊賀立二, HMG-CoA還元酵素阻害剤によるQOLの悪化, 月刊薬事, **36**, 807-817 (1994).

試験主幹担当医。われわれの知る限り、米国立医学図書館 (NLM) がスポンサーとなっている www.clinicaltrials.gov¹ だけがこの要件を満たしている。このような要件をすべて満たしている登録システムが現在他にもあるかもしれないし、今後設立されることになるだろう。

登録は目的に到達する手段のごく一部でしかない。目標は、臨床試験の実施および報告に関して完全な透明性を達成することである。臨床試験のスポンサーは、臨床試験を公的に登録すると、不必要な官僚主義的な事務処理の遅れを招くことや、競合他者が研究計画のすべてにアクセス可能になることで競争力がそがれるという問題点を指摘するかもしれない。これに対しては、研究機関に対する一般からの

信頼性が増すことで、すべてを開示することのコストを補うであろうとわれわれは考えている。自発的に臨床試験に参加する患者は、健康増進への貢献が、治療法の決定に使われていることを知りたく思っている。被験者それぞれの利他主義的な貢献が合わさって得ることが可能となった知識については、誰でもアクセス可能でなければならない。ここに定めた臨床試験の登録の要件は、この目標に向かって一歩近づくものである。

REFERENCE

1. ClinicalTrials.gov Web site. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed August 18, 2004.

コメント

日本ではネガティブ・データも閲覧できる

森 和彦

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第1部部长

新薬の承認審査は、薬事法およびその施行規則で、厳格に規定されています。ネガティブ・データがあってもかわらず、それを審査に際して提出しなかった場合には、厳しく処分されます。また申請資料の信頼性を確保するため、治験を行うには国に治験届を提出し、GCPに準拠しなければなりません。また、仮にGCPに適合していなかった治験の成績であっても、申請の際には必ず提出しなければなりません。期待した成績が得られなかった治験は、GCPに不適合であることを理由にしても、隠すことはできないのです。さらに審査の過程や主な議論は、すべてが審査報告書としてウェブ上 (http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_index.html) に公開されていますので、日本で行われた治験であれば、その新薬が承認された後は誰もがネガティブ・データも含めて閲覧することができる仕組みとなっています。

しかし、薬の開発のグローバル化が進展し、ICHでの合意に基づき、世界中のデータを利用することが容易できるようになり、それらのデータも審査の対象となりうる時代となりました。世界各国で不都合なデータが、故意、あるいは無意識に隠される可能性は十分あるわけですから、今回のICMJE(医学雑誌編集者国際委員会)の声明は、大いに歓迎すべきものだと思います。ただジャーナリズムというものは、多くの人に注目される、より画期的なポジティブ・データを発表したいという宿命のようなものがあると思いま

す。声明の精神をいかに医学雑誌の誌面の中に取り入れていくか、今後を注目していきたいと思うとともに、わが国の治験のインフラを整備して、積極的に日本発のデータを、世界に発信していかねばならないと考えています。

臨床試験の登録と公開： ポジティブ、ネガティブを含めて

内田 英二

昭和大学医学部第2薬理学

長嶋 悟

医療法人社団三宝会志都呂クリニック

我々は、第25回日本臨床薬理学会年会において、シンポジウム「臨床試験の登録と公開：ポジティブ、ネガティブを含めて」を企画・開催させていただいた。ヘルシンキ宣言第27条「ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない」ことが、履行されていない現状に疑問を持ったからである。つまり、「悪しき結果が公開されないために、善意の無駄な試験が繰り返され、結果的に資源の浪費と参加する被験者に害を与えている」こと、またEBM(根拠に基づく医療)の実践にあたっての「出版バイアス」の問題、つまりすべての研究にアクセスできないために、臨床での意思決定や新規の研究に誤った方向性をもたらす懸念を持ったからである(編集部注、「話題を探る」P14参照)。

すでに1999年、「ランダム化比較試験の登録に関する会議」がロンドンで開催されている。金子善博、津谷喜一郎両氏が会議の詳細を報告している(臨床評価 2000; 27(3): 491-501, http://homepage3.nifty.com/cont/27_3/London

_conference/report.htm)。今回、医学雑誌編集者国際委員会に加盟の11誌が臨床試験の登録を掲載の必要条件とし、他の医学雑誌に対しても同様の掲載条件の受け入れを呼びかけていることは評価に値する。また、欧米大手企業の中で自社の臨床試験をすべて公開すると決定した企業も現れてきた。意思決定に必要と思われる情報に誰もがアクセスできる仕組みが動き出そうとしている。日本においても、編集者、研究者、学会、企業および市民がどのように対応するかを早急に検討すべき時期に来ている。

エビデンスを鵜呑みにしない見識が求められる

斉尾 武郎

フジ虎ノ門健康増進センター

「出版バイアス」——この言葉は根拠に基づく医療(EBM)を勉強すると、必ず出てくる。「出版バイアスが存在するとエビデンスが捻じ曲げられる。したがって、出版バイアスをなくすあらゆる努力を払わねば正しいエビデンスの評価はできない」と。すなわち、科学としての医学が信頼されるためには、研究が不偏不党であることが要請され、科学者たるもの予断や邪心を持ってはならず、真理の前には謙虚でなければならぬのである。

今回、医学雑誌編集者国際委員会(ICMJE)から出された臨床試験の登録に関する声明は、近年の利益相反にかかわる科学的不正の諸事例に鑑み、医学の科学性、そして臨床試験の倫理性を担保するために、同委員会がやむにやまれぬ気持ちで緊急に出したものであろう。それは医学雑誌というものが出版という営為を通じて、医学界の方向性を決定し、後進を指導する役割を持っているという強い自覚と自負の表れでもある。

一方、臨床試験登録制度は過去にもさまざまな形で設けられ、埋もれた臨床試験、公表されにくいネガティブ・トライアルを掘り起こす事業も展開された。しかし、実際にはほとんど効果が上がっていない。私は今回のICMJEの声明の勇気を称えながらも、その実効性には疑問を感じる。出版バイアスの根源が人間社会の利害関係である以上、人間の欲得に訴求する事情がなければ、これまでの悪しき風習は改まることはない。研究者やスポンサーに正直さを求めるよりも、むしろ、医学研究には利害関係が付きものであることを積極的に認め、容易なことではエビデンスを鵜呑みにしないという屹立した精神で医学研究を見つめるしたたかさが今、見識ある市民には求められている。

PhRMAの活動は、医学の倫理を尊重することに基づいて行われている

ポール・アントニー MD, MPH

チーフ・メディカル・オフィサー、PhRMA

米国研究製薬工業協会(PhRMA)は、医学雑誌編集者国際委員会(ICMJE)の声明を強く支持します。臨床試験結果を医学雑誌に掲載する際、公的機関である米国国立医学図書館(NLM)のwww.clinicaltrials.govに登録する必要があるとの提案に賛成をします。

食品医薬品局(FDA)近代化法113節の制定後、PhRMAはNLMとFDAと協力し、臨床試験の登録の実施を進めてきました。PhRMAとその会員企業は、この登録が重要な情報ソースになると考えています。

PhRMAの会員企業は、販売している医薬品の仮説検証のための臨床試験について、結果の善し悪しにかかわらず、すべてを知らせることに責任を持っています。この姿勢は、PhRMAの「臨床試験の実施および結果の通知に関する基準」(2002年発行、2004年改定)に明示されています。この臨床試験には、第III相臨床試験のすべて、企業が行う安全性と効能を立証する調査、そして販売中の製品に関する臨床試験が含まれています。たとえ結果がライバル企業を益するものであり、または販売中の医薬品に対する当該企業の商業的ニーズに反するものとなる可能性があっても行われるものです。

PhRMAは最近、臨床試験の結果の透明性を確保するとの方針のもとに、未公開の臨床試験の概要も収めた臨床試験調査結果データベース(www.clinicalstudyresults.org)を構築しました。このデータベース(2004年10月1日稼働)は、米国で販売中の医薬品または販売を認められた試験薬に関して、2002年10月1日以降に完了した仮説検証のための臨床試験のすべてを収容するよう設計されています。研究の結果は、臨床試験結果の構成と内容に関する、ICHのE-3ガイドラインに従い、分かりやすく標準化された書式で要約されています。このデータベースは主に医師を対象にしていますが、患者や一般にも無料公開しています。

製薬業界は、臨床試験の登録と未公開の臨床試験結果の公開を求める社会の要請に応えています。これらの専有情報の扱いが業界にとって重大な課題であることは確かですが、企業活動は医学の倫理を尊重することに基づいて行われています。PhRMAの会員企業は、疾病に対する新しい治療法の開発を目指しており、これらの治療法のメリットとリスクを医師や一般の人々に伝える方法について、今後とも検討を重ねてまいります。