

ケースレポート5

# 東京大学医学部附属病院

東京都文京区

## ここがポイント!

- 患者に“お薬手帳”の作成と携帯を指導し、服用薬剤に関する情報を一元管理する重要性を啓発
- 測定結果を処方設計にリアルタイムで反映できるようにTDMの測定依頼と測定値および解析結果をオーダーシステム化
- “緊急安全性情報”など重要な医薬品情報は、病院内の医療スタッフに対して重要ポイントを簡潔にまとめた“薬品情報ニュース速報”としてウェブ（病院ホームページ）または紙媒体によりリアルタイムで提供

## 病院情報システムの概要

当院では、種々の診療情報オーダーリングシステムを統合する病院情報システムが稼働している（図1）。一部の病院などですでに稼働が開始されている電子診療録システム（電子カルテ）との違いは、カルテの記入などが電子化されている点であり、現在その準備を進めている。

本システムの稼働により、必要な時に必要な情報（服薬指示内容、注射薬投与実施内容、臨床検査値、生理学的検査結果、画像データなど）を診療端末から検索することが可能となった。これらの情報を薬剤師が利用することによって、患者の病態をより客観的に評価できるようになり、医師への疑義照会や患者への服薬指導の際に活用されるようになった。

## 外来患者への薬剤情報

### 院外処方せんが交付された患者

外来患者には、医師の診断により薬剤の使用が必要と判断されると処方せんが交付されるが、その際に当院では原則として院外処方せんを交付している。院外処方せんが交付された患者は保険薬局で薬剤の調剤を受ける。しかし、院外処方せんが交付された患者にも薬剤部の処方せん受付窓口で処方された薬剤名、服用方法が印字された“処方カード”と、さらに副作用や他の薬剤との相互作用など、とくに注意が必要な薬剤が処方された場合は、その内容をまとめた“お薬説明カード”を渡している（図2）。これらの情報は、患者が薬を正しく服用するために非常に重要な情報となるため、きちんと管理される必要がある。したがって、当院では患者が自分が服用する薬剤に関する情報を一元管理することができように“お薬手帳”の作成とその携帯を患者に啓発している。

“お薬手帳”は常に携帯できる大きさ（手帳サイズ）となっていて、薬剤部の処方せん受付窓口で渡される“処方カード”や“お薬説明カード”が見開きに貼付できるように工夫されている（図3）。さらに、服用時の体調等の変化などを記入することもできるスペースも設けられている。また、患者は複数の医療機関に受診し

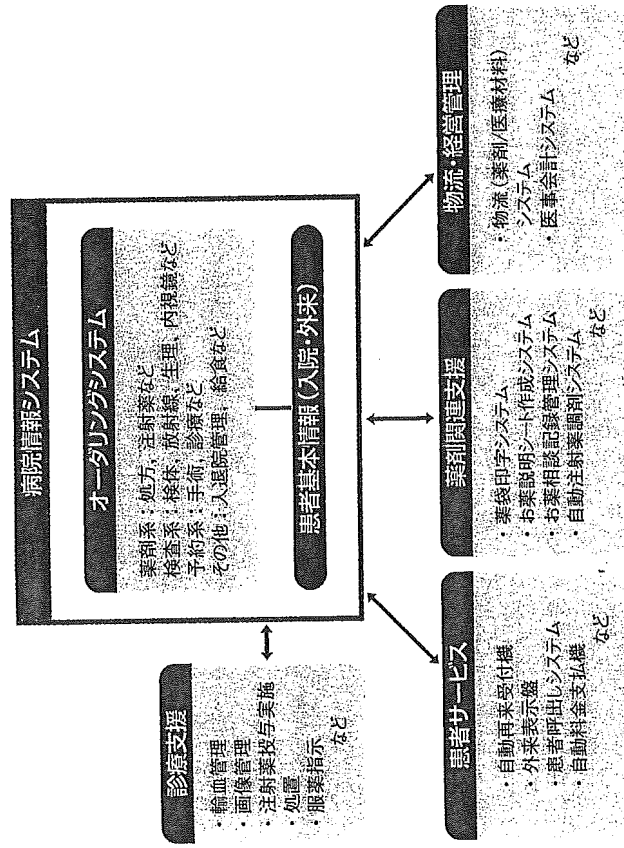


図1 病院情報システム全体像  
種々のオーダーダが病院情報システムに組み込まれている。“診療端末”から患者の種々の診療情報に随時アクセスできる。ただし、職種によりアクセス可能な情報に制限が加えられる。

a. 処方カード

b. お薬説明カード

図2 処方せんと同時に交付される“処方カード”と重要な服用上の注意点をまとめた“お薬説明カード”

処方せん出力用紙にはA4判の右側に処方せんと、タックシールとなる左側半分に“処方カード”を印字し、患者へ処方内容を伝えるために渡している。

それぞれの医療機関から薬を処方されていたり、一般用医薬品(大衆薬)の服用や健康食品などを定期的に摂取していることも多い。したがって、これらの情報が記入された“お薬手帳”を患者が常に携帯し、医療機関に受診した際には医師や薬剤師などの医療スタッフに対して提示してもらおうようよう願っている。このように“お薬手帳”を利用してもらうことによって、患者の薬剤情報が医療機関と保険薬局の間で共有され、適正な薬物療法が行われるためのさまざまな確認や指導が可能となる(図4)。

### 院内処方せんが交付された患者

一方、遠隔地から来院され自宅近くにかかりつけの保険薬局をもてない場合や治療に参加しているために保険診療上院外処方せんと交付できない場合などさまざまな理由によって、一部の患者に対して院内処方せん(病院内薬剤部で調剤)が交付されることもある。院内処方せんが交付された患者には、服用薬剤や“処方カード”、“お薬説明カード”とともに、処方された薬剤の服用方法など基本的な注意点をまとめた“お薬説明シート”を渡している(図5)。また、服用薬剤を入れる葉袋には服用方法について文字とともに絵文字を印字し、患者の理解を促している。理解度が異なる患者に正確な薬剤情報を伝えるためには、このよう

### 4. 薬剤情報のつたえ方 病院

図3 “お薬手帳”の利用例

“処方カード”と“お薬説明カード”を一緒に貼付すれば、処方された薬剤の情報が一元管理できる。

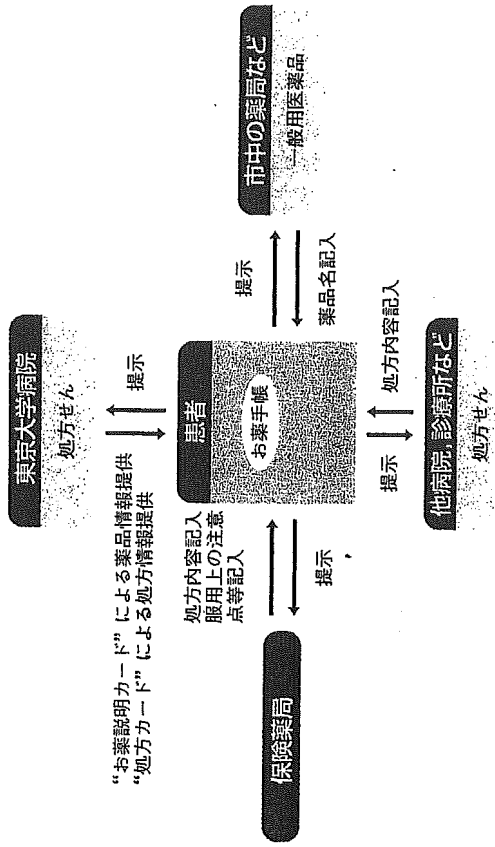


図4 “お薬手帳”を介した医療機関と保険薬局間の薬剤情報の共有化

なさまざまな形態の情報を活用することが有効であり、さらに薬剤部の投薬カウンターで口頭による説明も行っている。

### 正確に医薬品情報をつたえるための工夫

また、最近では新聞、雑誌などのメディアで薬剤に関するさまざまな情報が氾濫

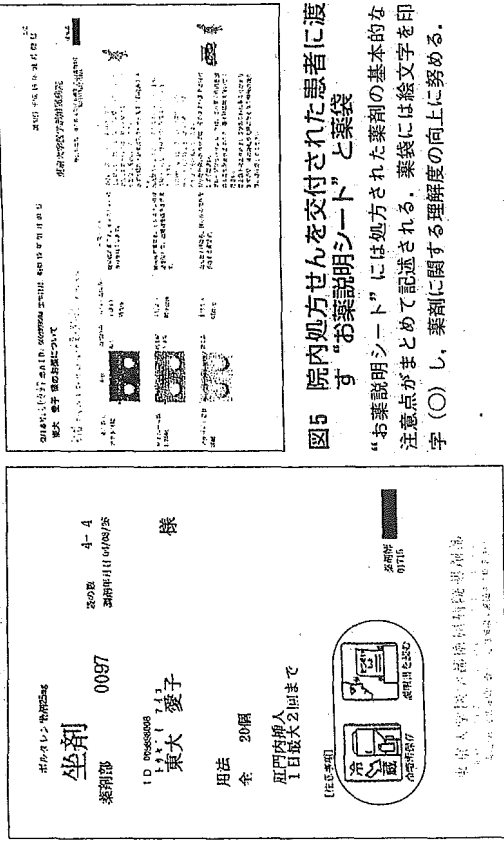


図5 院内処方せんを交付された患者に渡す「お薬説明シート」と薬袋

“お薬説明シート”には処方された薬剤の基本的な注意点がまとめて記述される。薬袋には絵文字を印字(○)し、薬剤に関する理解度の向上に努める。

し、薬剤に対する誤った理解や不十分な情報をもつ患者もみられる。当院では薬を服用するときに知っておく必要がある基本的な情報について、テーマを絞ってわかりやすくかつ簡潔にまとめた“おくすりメモ”を作成し、外来お薬カウンターで随時配付している。図6に外来お薬カウンターで配付している“おくすりメモ”の具体例を示した。

### TDMの治療計画への応用

同じ投与量と同じ投与方法で投与しても、個々の患者ごとで、また同じ患者でも投与されたときの状態によって薬剤の吸収や消失のしかたに相違がみられ、薬効や副作用の発現程度が大きく異なる薬剤がある。このような薬剤において適正な薬物療法が行われるためには血中濃度測定 (therapeutic drug monitoring: TDM) にもとづく投与設計が必要になる。現在、免疫抑制薬やアミノグリコシド系抗生物質、抗てんかん薬など厚生労働大臣が定めた薬剤の血中濃度測定について特定薬剤治療管理料として月1回の算定が診療報酬上も認められている。

当院では従来からこれらの薬剤についてTDMを実施し、薬物動態および薬学的に薬効や副作用にかかわる機構を解析した結果にもとづいた適切な処方設計支援を行ってきた。TDM測定依頼オーダーおよび解析結果検索システムが構築され稼働したことによって、解析結果をリアルタイムで処方設計に活用することが

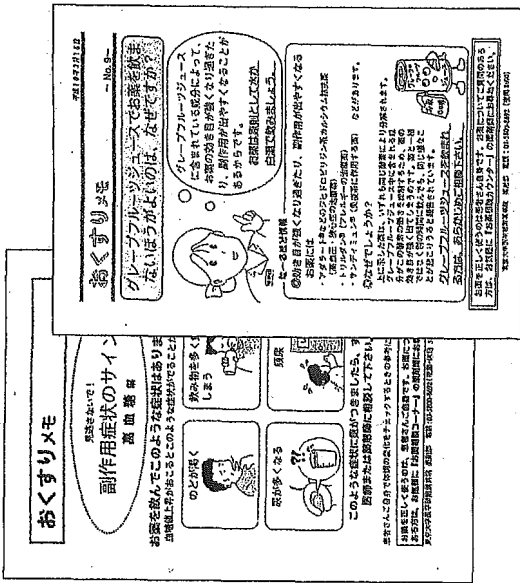


図6 外来お薬カウンターで患者に配付している“おくすりメモ”

患者が薬を服用するときに知っておく必要がある基本的な情報がわかりやすく簡潔にまとめられている。

可能となった(図7)。

### 医療スタッフへの最新および重要な医薬品情報

#### 重要な医薬品情報をつたえるための工夫

近年、多種多様をさわめる医薬品情報を整理して、それらを適切な薬物療法の実現に活用することは非常に重要である。とくに、副作用報告など重要な医薬品情報について医師はもちろんのことコメディカルを含めたすべての医療スタッフが共有することが、チーム医療を円滑に推進するためには不可欠と考えられる。当院では厚生労働省から発表される“医薬品・医療機器等安全性情報”や医薬品メーカーより発表される“緊急安全性情報”が薬物療法にリアルタイムで反映できるように重要ポイントを簡潔にまとめた“薬品情報ニュース速報”をウェブ(病院ホームページ)または紙媒体で提供するシステムを構築している(図8)。重要な情報を見出しとして2~3行で表現し、症例や詳細情報についても確認で

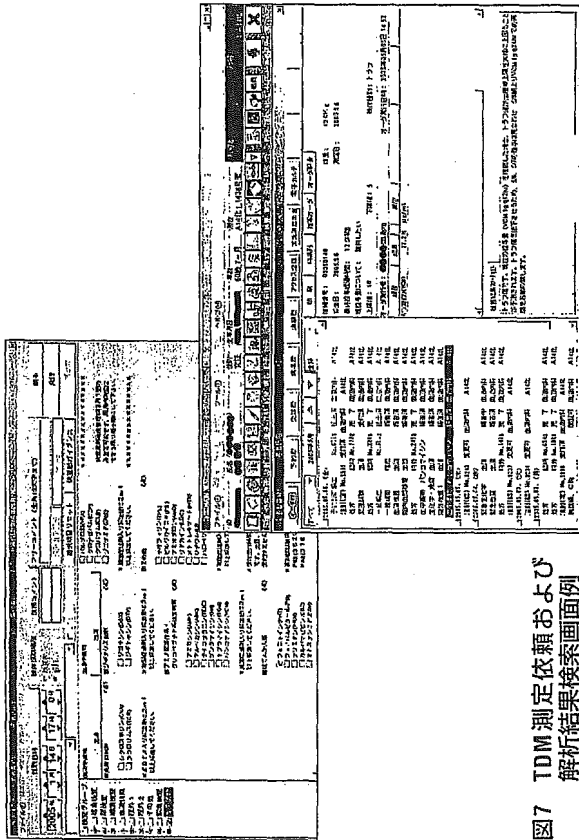


図7 TDM測定依頼および解析結果検索画面例

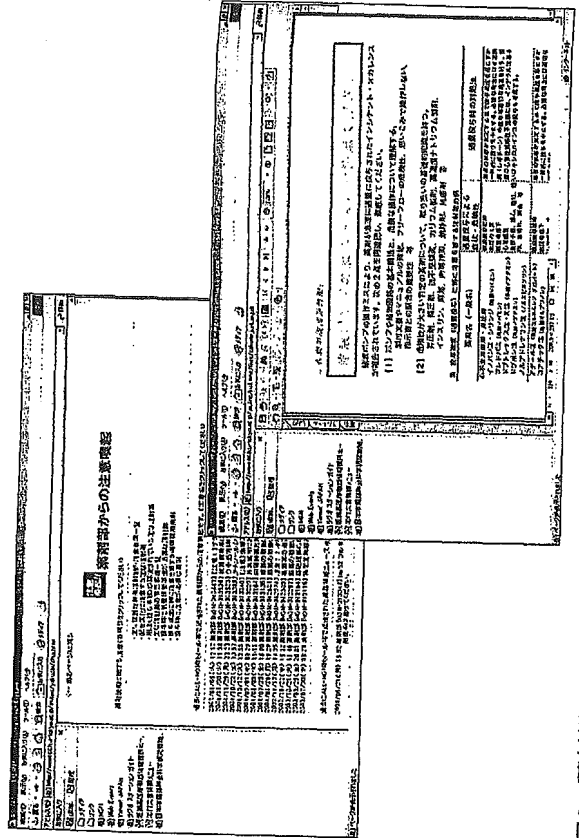


図9 薬剤部から注意を喚起した情報の画面表示例

重要な情報やインシデントについては、病院医療スタッフに同様の事故を発生させないように病  
院ホームページで注意を喚起している。

さるようレイアウトに工夫を加えている。

### リスクマネジメントに関連したさまざまな医薬品情報のつたえ方

また、医療機関において発生した医療事故が繰り返し報道されている。とくに、  
医薬品を取り扱う際に発生した事例の報告が目立ち、リスクマネージャーとしての  
薬剤師の活躍が期待されている。当院では、新聞、雑誌などで報道された医薬品  
に関連した医療事故の情報や取り扱い上とくに注意が必要な医薬品の情報など重  
要な事例について、ウェブ（病院ホームページ）上に“薬剤部からの注意喚起”  
と題して具体的な情報を掲載している（図9）。さらに、当院で発生したインシ  
デント報告を踏まえてその再発防止のための対策や注意点についての情報も同様  
に掲載し、病院医療スタッフへの注意を喚起している。

（杉浦宗敏，中島克佳，鈴木洋史）

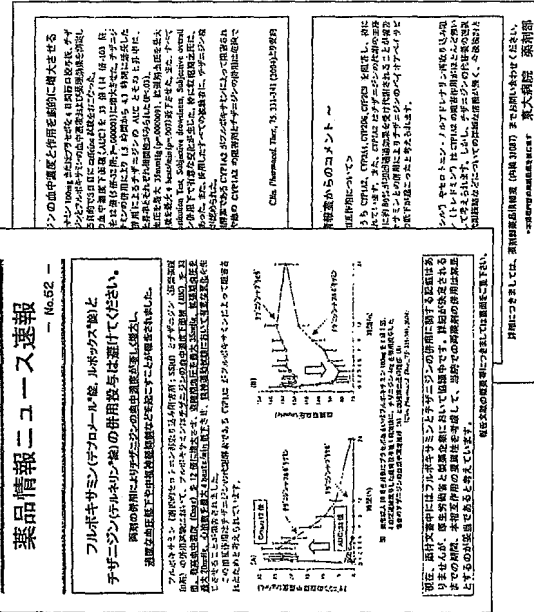


図8 重要な医薬品情報をまとめた“薬品情報ニュース速報”

重要なポイントを簡潔に表現し、さらに必要最低限の情報が網羅される  
ようにレイアウトも工夫されている。

## Trends in new drug interactions for pharmaceutical products in Japan<sup>†</sup>

Naoko Yoshida MPharmSc, Akito Yamada BPharmSc, Yasuhiko Mimura MPharmSc, PhD, Junichi Kawakami MPharmSc, PhD\* and Isao Adachi MPharmSc, PhD

*Department of Pharmacy, Toyama University Hospital, University of Toyama, Toyama, Japan*

### SUMMARY

**Purpose** The aim of the present study was to elucidate the trends in drug interactions for pharmaceutical products in Japan by examining safety profile updates.

**Methods** All 12 422 prescription drugs currently on the Japanese market were included in the study. Revisions to their product information (or package insert: PI) were investigated from January 2000 to December 2003. The publication 'Drug Safety Update,' which is a summary of the revisions made to the precautions in PIs and is issued by The Society of Japanese Pharmacopoeia and The Federation of Pharmaceutical Manufacturers' Associations of Japan under the supervision of the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), was used as a data source. The revised drug interactions were categorized according to measures, mechanisms, and evidence from published references.

**Results and Conclusions** The results revealed 426 new interactions, including 75 contraindicative combinations, during the survey period. About 45% and 27% of the new interactions involved metabolic and pharmacological processes, respectively, with metabolic interactions involving cytochrome P450 3A4 being the dominant reason for the revision of PIs. Only 37% of the new interactions cited scientific journals and/or books, and 58% of these references cited were published more than 5 years prior to the date of revision. In conclusion, metabolic interactions were the major reasons for the update of safety information after 2000. Published references should be provided in order to assist with clinical management and avoid the undesirable effects of new drug interactions. Copyright © 2005 John Wiley & Sons, Ltd.

**KEY WORDS**—drug interaction; Japan; pharmaceutical products; prescription medicines; drug information; Ministry of Health; Labour and Welfare

### INTRODUCTION

Recently, it has been suggested that the possibility of drug interactions has increased due to multiple medications in aging populations, diversified diseases, and complex medication.<sup>1,2</sup> Physicians and pharmacists are statutory required to check drug interactions based

on the product information (or package insert: PI) provided with prescription medicines. Reliable publications are also widely used to confirm drug interactions in clinical practice.<sup>3-5</sup> Today, an enormous amount of information about pharmaceutical products is given to healthcare facilities and professionals in diverse forms. Safety profiles in terms of adverse reactions and drug interactions associated with prescription medicines are frequently revised after marketing. Careful monitoring of safety update is indispensable from the viewpoint of the rational use of drugs and risk management in pharmacotherapy. In contrast, it is practically impossible for clinicians to remember all of the different combinations of drug–drug interactions and their clinical significances.<sup>6-8</sup> Computer systems have

\* Correspondence to: Dr Junichi Kawakami, Associate Professor and Vice Director, Department of Pharmacy, Toyama University Hospital, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan.

E-mail: kawakami-tym@umin.ac.jp

<sup>†</sup>No conflict of interest was declared.

Contract grant sponsor: Health and Labour Sciences Research Grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan; contract grant number: H16-iyaku-050.

been introduced into healthcare practice to reduce medication errors, however, computers may fail to make clinicians aware of interactive combinations due to a lack of regular update or frequent warnings of trivial precautions.<sup>8–11</sup>

Concerning the update of safety information in Japan, a Japanese language publication entitled 'Pharmaceutical and Medical Device Safety Information' is issued monthly by the Pharmaceutical and Food Safety Bureau of the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). In the event of a serious adverse reactions (e.g., 11 cases in 2000–2004), an urgent notification commonly called a 'doctor's letter' or a 'yellow paper' is distributed to all healthcare facilities by pharmaceutical companies under the direction of MHLW. As of 2004, 12 422 pharmaceutical products were registered with the social and national healthcare insurance program in Japan.<sup>12</sup> In addition, 24 new products were approved by MHLW and introduced into the Japanese market in 2004.<sup>13</sup> The PIs of these products are frequently revised under an initiative by the pharmaceutical companies themselves or under the direction of MHLW. In many cases, the revisions to the PIs are the updates of safety information on new adverse reactions and drug interactions that have been identified during post-marketing surveillance and/or clinical practice.

Today, many types of drug interactions related to the absorption, distribution, metabolism, excretion, and pharmacological processes are recognized due to advances of in pharmaceutical sciences.<sup>3–5</sup> Drug transporters and metabolic enzymes have been identified as the sites of pharmacokinetic interactions.<sup>14</sup> However, few reports have discussed the recent state of the update of safety information for pharmaceutical products. In this study, we focused on drug interactions and have attempted to describe the trends in drug interactions for all pharmaceutical products in the Japanese market. Revised PIs were reviewed to identify any new pharmacokinetic and pharmacological interactions as well as the references cited.

## METHODS

All prescription medicines currently available on the Japanese market were included in the study. Revisions concerning drug interactions in the PIs were surveyed from January 2000 to December 2003. A publication titled Drug Safety Update (DSU), which is a summary of revisions to the precautions in PIs issued jointly by The Society of Japanese Pharmacopoeia and The Federation of Pharmaceutical Manufacturers' Association of Japan under the supervision of the MHLW, was

used as a data source. Revisions concerning drug interactions were identified by a manual search and categorized as follows: (1) measures (grade of interactions): contraindications for co-administration, precautions for co-administration or comments on drug interactions. (2) Mechanisms: absorption, distribution, metabolism, excretion, pharmacology, and unknown. (3) Enzymatic mechanisms of metabolic interactions: cytochrome P450 (CYP) isoforms, substrates, inhibitors, and inducers of metabolic enzymes. (4) References: citation of journals and/or books and the year of publication of the references, pharmaceutical company reports, and no references. (5) Type of revision: revision by the pharmaceutical company under its own initiative, and revision under the direction of MHLW. To confirm revisions conducted under the direction of MHLW, notifications (announcements) from the Pharmaceutical and Food Safety Bureau concerning the revision of precautions in PIs were also identified and examined. For these revisions, the date of the direction from the MHLW, the degree of importance in the DSU, measures, mechanisms as objective (index) drugs or precipitant (interacting) drugs,<sup>15,16</sup> and co-administrative medicines were compiled.

## RESULTS

During the survey period, 426 new drug interactions, including 75 contraindications for co-administration and 83 comments on drug interactions, were identified in revised PIs for all prescription medicines in Japan. The number and percentages of measures (contraindications and precautions) and comments concerning drug interactions in revised PIs are illustrated in Figure 1. The number of drug interactions appears to have decreased after 2001, however, more than 90 cases of revision were still found in 2003. The majority of the revised comments were explanations of metabolic pathways and identification of CYP isoforms. Throughout the entire survey period, 14.7% of the revisions were related to contraindicative interactions.

The pharmacokinetic and pharmacological mechanisms of the drug interactions in the revised PIs are shown in Figure 2. About 45% and 27% of the revisions were about metabolic and pharmacological interactions, respectively. The mechanisms of 16% of the new drug interactions were not clarified. Drug interactions in the metabolic process were the major reason for the revision of PIs throughout the survey period. Therefore, the details of the metabolic interactions were further investigated and presented in Figures 3 and 4.

NEW DRUG INTERACTIONS IN JAPAN

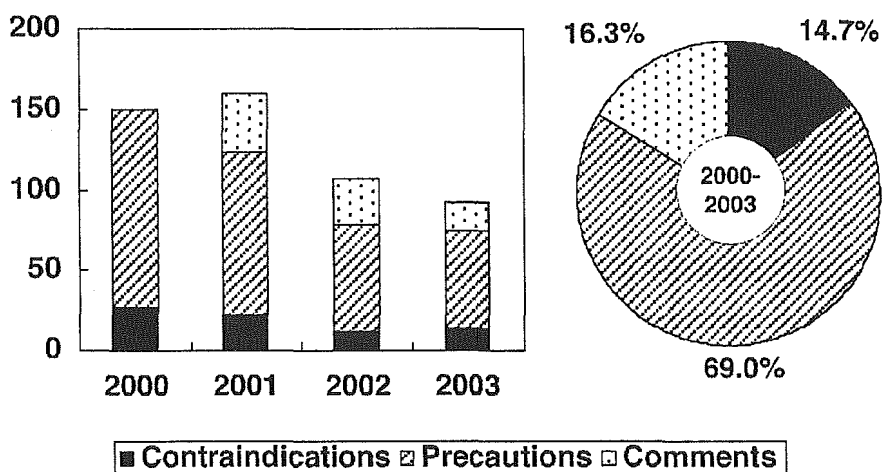


Figure 1. Measures (grade of interactions) and comments concerning drug interactions in revised PIs of all prescription medicines in Japan

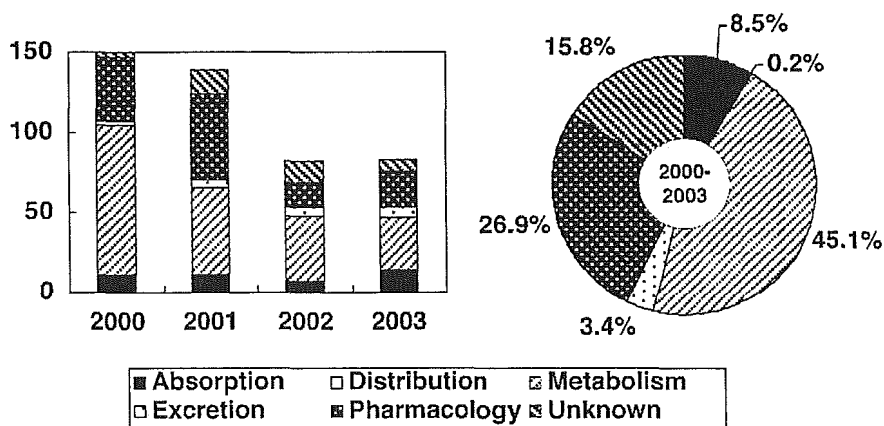


Figure 2. Pharmacokinetic and pharmacological mechanisms of drug interactions in revised PIs of all prescription medicines in Japan

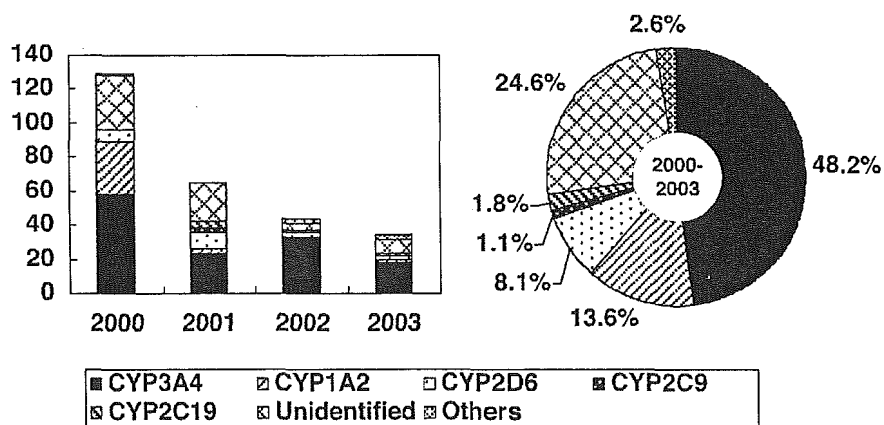


Figure 3. CYP isoforms and other enzymes involved in metabolic interactions in revised PIs of all prescription medicines in Japan

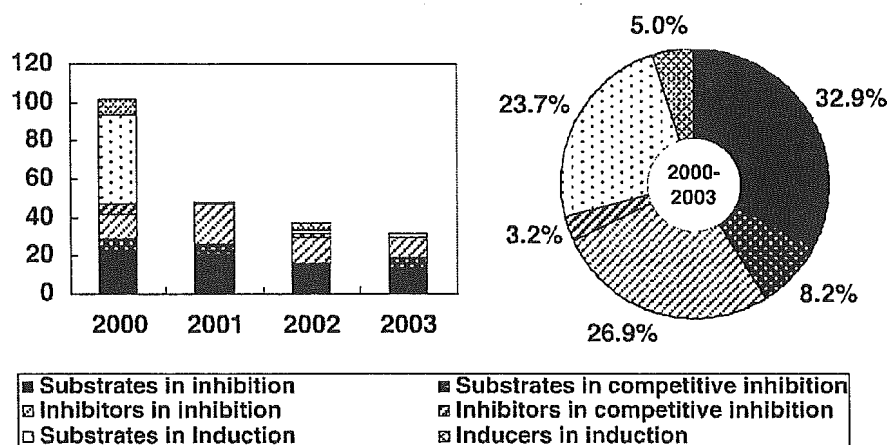


Figure 4. Enzymatic mechanisms of metabolic interactions in revised PIs of all prescription medicines in Japan

Figure 3 illustrates the CYP isoforms and other enzymes of the metabolic interactions in the revised PIs. In 2000, CYP3A4 and CYP1A2 were the major isoforms involved in the metabolic interactions. During the years surveyed, 48% and 14% of the metabolic interactions involved CYP3A4 and CYP1A2, respectively. The enzymes in 25% of the metabolic interactions were not identified at the time of PI revision. Figure 4 shows the enzymatic mechanisms of the metabolic interactions in the revised PIs. The majority of the revisions (64.8%) were for medicines that can be substrates for metabolic enzymes. About 30.1% and 5.0% of the revisions were for medicines that can be inhibitors and inducers of metabolic enzymes, respectively.

The references cited with respect to the drug interactions in PIs were investigated (Figure 5). Journals and/or books were cited in only 37% of the

revised interactions. Approximately 40% of the revisions were based on pharmaceutical company reports, while about 24% of the revisions did not cite any publications or company reports, though this percentage decreased slightly during the survey period. The year of publication of the references cited were also examined (Figure 6). About 58% of these references were published 5 or more years before the date of the PI revision. In many cases, the references cited could not be considered to be substantial supporting evidence for the revised interactions.

Table 1 lists the revisions carried out under the direction of the MHLW during the survey period. More than half of these revisions were classified as contraindications for co-administration and the majority involved metabolic enzyme inhibition and QT-intervals prolongation.

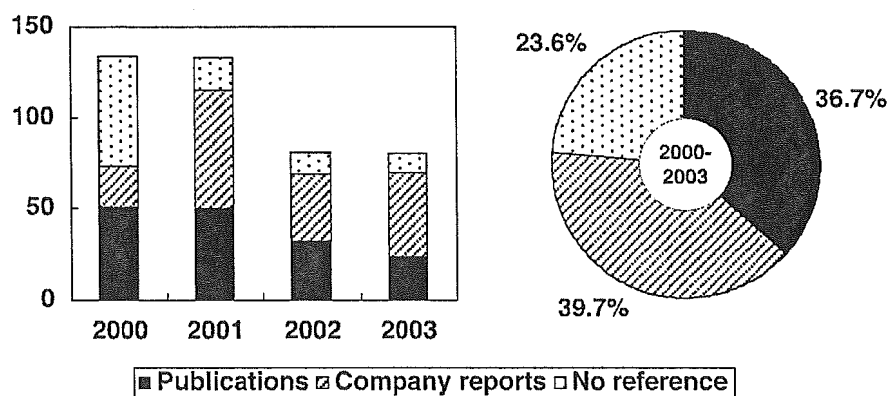


Figure 5. Cited references of drug interactions in revised PIs of all prescription medicines in Japan



NEW DRUG INTERACTIONS IN JAPAN

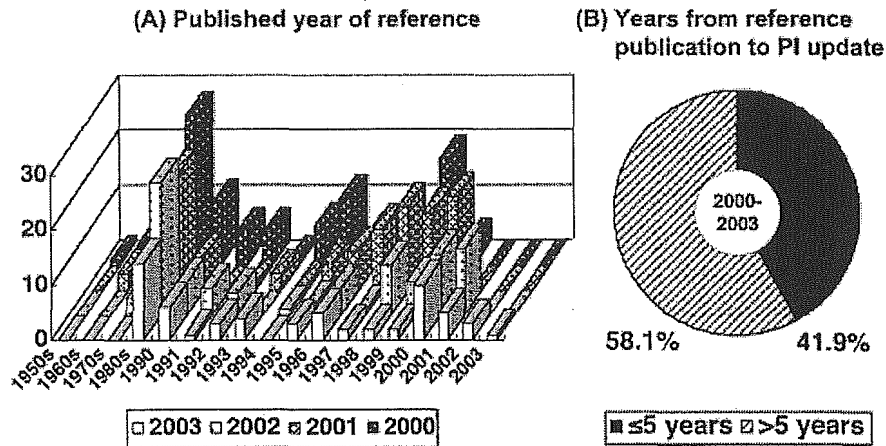


Figure 6. Year of publication of references cited to drug interactions in revised PIs of all prescription medicines in Japan

DISCUSSION

In this study, the trends in new drug interactions for all pharmaceutical products available on the Japanese market were investigated. More than 400 drug interactions were newly added to their PIs during a 4-year period from January 2000 to December 2003, and 15% of the revisions were due to contraindications (Figure 1). In fact, compared to drug interactions, more revisions are made to PIs concerning adverse drug reactions (ADRs). These numerous revisions result in the frequent updating of drug safety profiles in healthcare practice.

Approximately half of the mechanisms of the revised drug interactions involved metabolic interactions (Figure 2). The CYP3A4 isoform was the major site of revised interactions in the metabolic process (Figure 3). Shimada et al. (1994)<sup>17</sup> reported that the CYP3A4 isoform accounts for about one-third of the total contents of CYP enzymes in human-liver microsomes. Benet et al. (1996)<sup>18</sup> also illustrated, in a famous pharmacology textbook, that CYP3A4 is involved in the mechanism of more than half of the drugs metabolized by CYP isoforms. Therefore, our results support these findings concerning drug metabolism and indicate that CYP3A4 isoform is a dominant site of metabolic interactions in today's drug development. The enzymatic mechanism of the metabolic interactions was inhibition in 30% and induction in 5% (Figure 4). This new information concerning inhibitors and inducers is quite useful for health professionals because inhibitors and inducers may be objective (index) drugs with which to predict unknown drug interactions in future.

In the present study, the references cited in PIs for revised drug interactions were examined (Figures 5

and 6). We found that only 37% of the revised PIs cited scientific publications and that 58% of these references were published more than 5 years before the date of the revision. Therefore, in additions to the information on the revision of PIs, health professionals should seek out and collect appropriate evidence for new drug interactions. With respect to the accessibility and searchability of updated information, precautions in PIs revised under the direction of MHLW can be accessed and reviewed at the Pharmaceuticals and Medical Device Agency homepage (PMDA) (<http://www.info.pmda.go.jp>). In reality, PIs are revised by pharmaceutical companies themselves in many cases, and updates not specifically requested by the MHLW are not conveyed by the regulatory authority to each healthcare facilities and providers. PIs data in PMDA homepage are replaced with the revised one within 3 weeks when any revisions are made, and the information on the replacement of PI's are announced for one month on its top page. Although DSU files in PDF format have been available from the Pharmaceuticals and Medical Device Agency (PMDA) homepage since March 2004, a public database of drug interactions searchable for update information and cited references will be needed in the future.

Forty per cent of the references listed for the revised interactions were pharmaceutical company reports (Figure 5). From an international perspective, the total number of ADR reports in the national reporting system in Japan is relatively larger, while company reports are the dominant ADR reports in Japan among the countries participating in the WHO Drug Monitoring Programme.<sup>19</sup> The ratio of direct ADR reports from health professionals to that of total ADR reports, including company reports, in Japan is about 14% in 2001, which was lower than that in many Western

Table 1. Revised drug interaction under the direction of MHL in 2000–2003

Medicines (A)	Date of direction	Grade in DUS	Measures	Effects and mechanisms	Co-administrative medicines (B)
Cyclosporine	12 January 2000	Other	Precaution	Inhibition of metabolic enzymes of (A); induction of metabolic enzymes of (A)	Fluvoxamin and acetazolamide; troglitazone
Pimozide	29 March 2000	Important	Contraindication	Inhibition of metabolic enzymes of (A)	HIV-protease inhibitors, azole antifungals, and erythromycin
Fluconazole	29 March 2000	Important	Contraindication	Inhibition of metabolic enzymes of (B); QT prolongation and ventricular arrhythmia	Terfenadine and other azole antifungals
Selegiline hydrochloride	27 April 2000	Other	Precaution	Hypertension and tachycardia	Ephedrine hydrochloride and methylephedrine hydrochloride
Phenobarbital and 29 others	10 May 2000	Other	Precaution	Induction of metabolic enzymes of (A)	St. John's Wort
Ethinylestradiol and levonorgestrel and two others	10 May 2000	Other	Precaution	Reduction of effects of (A) and intermenstrual bleeding	St. John's Wort
Thioridazine	23 August 2000	Important	Contraindication	Inhibition of metabolic enzymes of (A); QT prolongation and arrhythmia	Fluvoxamin, paroxetine, fluoxetine, and beta-blockers
Fluvoxamine maleate	23 August 2000	Important	Contraindication	Inhibition of metabolic enzymes of (B); QT prolongation and ventricular arrhythmia	Thioridazine
Miconazole	26 March 2001	Other	Contraindication	Inhibition of metabolic enzymes of (B); QT prolongation and ventricular arrhythmia	Pimozide and triazolam
Itraconazole	25 April 2001	Other	Contraindication	Inhibition of metabolic enzymes of (B); QT prolongation; rhabdomyolysis	Quinidine; simvastatin
Thioridazine	4 July 2001	Other	Contraindication	Inhibition of metabolic enzymes of (A); QT prolongation and ventricular arrhythmia	Medicines inducing QT prolongation (e.g., quinidine), inhibitors and substrates of CYP2D6 and tricyclic antidepressants (e.g., imipramine, amitriptyline and clomipramine)
Miconazole	17 October 2001	Other	Contraindication	QT prolongation; rhabdomyolysis	Quinidine; simvastatin
Miconazole	17 October 2001	Other	Precaution	Hypoglycemia	Sulfonylureas (e.g., glibenclamide, gliclazide, and acetohexamide)
Midazolam	27 March 2002	Important	Contraindication	Inhibition of metabolic enzymes of (A)	Saquinavir and amprenavir
Interferon alfa-2b	10 September 2002	Important	Severe ADR	Cerebral hemorrhage	Ribavirin
Sultopride hydrochloride	4 December 2002	Other	Contraindication	QT prolongation	Medicines inducing QT prolongations (e.g., thioridazine, imipramine, and pimozide)
NaCl and 4 other salts	4 June 2003	Important	Precaution	Ventricular tachycardia, ventricular extrasystole, and hyperkalemia	Potassium preparations

## KEY POINTS

- From January 2000 to December 2003, 426 new interactions including 75 contraindicative combinations were identified for all prescription medicines in Japan.
- Metabolic interaction has been the major reason for the update of the product information during the survey period.
- In many cases, appropriate references for the new drug interactions have not been cited in the product information.

countries (e.g., France, 56%; Switzerland, 54%; and Germany, 30%).<sup>19</sup> In case of the U.S.A., the ratio of direct ADR reports itself is low (6%), however, the volume and number of direct ADR reports are more than ten- and fourfold of those in Japan, respectively.<sup>19</sup> Therefore, the higher ratio of company ADR reports in the national reporting system in Japan may be one of the reasons that company reports were cited in 40% of the revisions in Figure 5. Quantitative data on drug interactions are often not documented in Japan, which is a weakness of Japanese PIs. For instance, changes in pharmacokinetic parameters after concomitant administration are made available in the U.S.A., but not in Japan. In addition to clinical severity and mechanisms, manageability and modulating factors should also be considered for the rational management of drug interactions in clinical practice.<sup>20</sup>

In conclusion, in Japan after 2000, metabolic interactions have been the major reason for updating the safety profiles of pharmaceutical products. Published references should be provided in order to assist clinical management and avoid the undesirable effects of new drug interactions. Healthcare providers should search for and collect updated information on drug interactions and its appropriate evidence on an ongoing basis in order to develop a more superior drug information service.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported in part by a Health and Labour Sciences Research Grant in 2004 from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

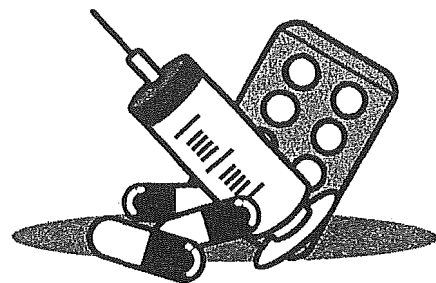
## REFERENCES

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospital patients. *JAMA* 1998; **279**: 1200–1205.

2. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003; **289**: 1652–1658.
3. Tatro DS. Drug Interaction Facts 2005: Facts and Comparisons. Wolters Kluwer Health, Inc.: St. Louis, MO, 2005.
4. Hansten PD, Horn JR. Hansten and Horn's Managing Clinically Important Drug Interactions. Facts and Comparisons. Wolters Kluwer Health, Inc.: St. Louis, MO, 2004.
5. Stockley IH. Drug Interactions, 6th edn. Pharmaceutical Press: London, 2002.
6. Langdorf MI, Fox JC, Marwah RS, Montague BJ, Hart MM. Physician versus computer knowledge of potential drug interactions in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2000; **7**: 1321–1329.
7. Weideman RA, Bernstein IH, McKinney WP. Pharmacist recognition of potential drug interactions. *Am J Health Syst Pharm* 1999; **56**: 1524–1529.
8. Cavuto NJ, Woosley RL, Sale M. Pharmacies and prevention of potentially fatal drug interactions. *JAMA* 1996; **275**: 1086–1087.
9. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995; **274**: 29–34.
10. Hansten PD, Horn JR, Hazlet TK. ORCA: operational classification of drug interaction. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001; **41**: 161–165.
11. Hazlet TK, Lee TA, Hansten PD, Horn JR. Performance of community pharmacy drug interaction software. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001; **41**: 200–204.
12. Notification #0109110. Medical Economics Division, Health Insurance Bureau, The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 9 July 2004. [in Japanese]
13. Seki A, Kitahara M, Ueno F, Echizen H. Newly approved medicines. In Manual of Therapeutic Agents, Takaku F, Yazaki Y (eds). Igaku-Shoin: Tokyo, 2005; 1853–1885 [in Japanese].
14. Yoshida N, Takagi A, Kitazawa H, Kawakami J, Adachi I. Inhibition of P-glycoprotein-mediated transport by extracts of and monoterpenoids contained in *Zanthoxyli Fructus*. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; **209**: 167–173.
15. Aronson JK, Grahame-Smith DG. Clinical pharmacology: adverse drug interactions. *Br Med J* 1981; **282**: 288–291.
16. McInnes GT, Brodie MJ. Drug interactions that matter: a critical reappraisal. *Drugs* 1988; **36**: 83–110.
17. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; **270**: 414–423.
18. Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th edn, Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gillman AG (eds). McGraw-Hill Publishing: St. Louis, MO, 1996; 3–28.
19. van Grootheest AC, van Puijjenbroek EP, de Jong-van den Berg LTW. Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; **11**: 205–210.
20. Bergk V, Gasse C, Rothenbacher D, Loew M, Brenner H, Haefeli WE. Drug interactions in primary care: impact of a new algorithm on risk determination. *Clin Pharmacol Ther* 2004; **76**: 85–96.

# エビデンスをつかう④ 医師に対する 処方支援サービス

内田信也, 渡邊裕司



医師が医薬品を使用する、すなわち個々の患者に対して薬を処方する際には、その手引きとして最良のエビデンス (the best available evidence) を適切にかつ注意深く用いなければならない。実際の診療現場で薬剤を処方する場合に必要な情報には、大規模臨床試験から得られるようなエビデンスだけではなく、臨床効果や副作用、用法用量、剤形といった幅広い医薬品情報が含まれる。本シリーズの「医師にとってのパーソナルドラッグ (P-drug)」で内田氏が述べているように、1人の医師が長期間の日常診療で使用する医薬品の数は40～50種類程度でありそれほど多くない。医師が日常用いている薬剤については医師自身のP-drugとしてあらかじめ情報収集がなされているとしても、P-drug以外の医薬品を処方する必要がある場合やほかの医師（たとえば他科の医師）からほとんど使用したことがない薬剤が処方されている場合には、新たにその薬剤についてのエビデンス（医薬品情報）を入手しなくてはならない。しかし、わが国でも1万品目以上の医薬品が存在するなかでは、いかにEBMの手法に精通している医師であっても、1人の医師が単独ですべての薬剤を使いこなせると考えることは現実的ではない。したがって、医薬品適正使用を推進し、患者に質の高い薬物療法を提供するためには、処方支援はますます重要性を増すものと思われる。さらに、

チーム医療の必要性が強調されている現在においては、処方支援活動の中心を担っている薬剤師の活躍が期待される。

ところで、医師が薬を処方する際に最良のエビデンスに基づく必要があるのであれば、医師に対する処方支援もまた最良のエビデンスに基づくものでなければならないであろう。今日では医薬品情報を入手することは比較的容易であり、情報を右から左へ伝えるだけでは本当の意味での処方に対する「支援」とはならない。EBMでは、エビデンスを「つくる」・「つたえる」・「つかう」の段階が存在するが、処方支援に必要なことは単にエビデンスを「つたえる」ことではなく、医師がどのような支援を必要としているかを適切に認識したうえで、医薬品に関する情報を検索・収集、解釈・評価（批判的吟味）し、提供・適用することである。そのため、処方支援を行う際には、エビデンスを適切に（かつ医療現場の現実を考えれば迅速に）「つかう」ことのできる能力が必要とされるであろう。

## 処方支援の有用性

医師が作成した処方箋について薬剤師がチェックすることで処方ミスなどを減少させることができることは、かねてより明らかにされている。しかし、より早期の処方箋作成時に、処方支援を行うことが



できれば、さらに効果的であると予想される。薬剤師の処方への介入、すなわち、処方支援が医薬品有害事象（ADE）の予防に対して有効かどうかを検討した興味深い臨床試験がLeapeらにより報告されている<sup>2)</sup>。この研究では、経験のある上級薬剤師（an experienced senior pharmacist）が試験施設である集中治療室（ICU）の回診に参加し、かつ処方の相談・支援を行うため午前中はICUに勤務し、それ以外の時間は呼び出しに応じる体制を取った。そして、このような介入がADEを減少させるかどうかを検討した。対象施設は、大学病院内のICUおよび冠疾患治療室（CCU）とし、介入前後および試験施設（ICU）と対象施設（CCU）におけるADEの発生頻度を比較した。その結果、薬剤師の介入がなされていない時期に比べ介入後ではADEの発生頻度が、患者1,000人・年当たり10.4件から3.5件へと66%顕著に減少した。さらに、試験施設（ICU）でのADE発生頻度は、薬剤師介入後の同時期における試験施設のCCUのそれ（10.9件/1,000人・年）と比較しておよそ1/3であった。したがって、本研究のような薬剤師による医師への処方支援はADE発生を効果的に予防することができると考えられる。加えて著者らはADE発生を減少がもたらす経済効果を270,000ドルと見積もっている。

では、実際の処方支援はどのようなものであったのだろうか。本研究で報告されている具体的な支援内容を①に示した。試験期間（9か月）中の薬剤師による介入は計398件が記録されており、そのうち366件が処方に関するもので、363件（99%）が医師により受け入れられた。薬剤師の行った介入のほぼ半数は新規の処方箋または既存の処方箋に対して薬剤師主導で処方のミスを明らかにしたか、訂正を加えたものである。さらに、薬剤師が薬剤使用上の情報を提供したことが100件（25%）あったが、薬剤を処方すべきか否かを決定する際の情報提供が最も多かった。また薬剤の処方の変更（注射剤から経口剤へなど）、相互作用やアレルギーの発見も行っ

#### ① 薬剤師が行った処方支援の内容

処方支援	回数 (%)*
処方の確認・訂正 <sup>#</sup>	178 (45)
医薬品情報の提供	100 (25)
処方変更の指示・推奨	47 (12)
薬物相互作用の発見	14 (4)
調剤上のシステムエラーの発見	12 (3)
薬剤アレルギーの発見	8 (2)
適用外使用の承認	7 (2)
特殊薬剤の提供	7 (2)
医薬品有害事象の発見	6 (2)
そのほか	19 (5)
合計	398

\*重複があるため100%以上となる。

<sup>#</sup>薬剤師が提案した処方変更のうち4件は医師に了承されなかった。それらはすべて腎不全患者に対する投与量の減量に関してであった。4症例中3例は免疫不全状態（AIDS、白血病、肺移植）の患者で、主治医は薬物による毒性や腎障害の進行よりも現状の投与量での治療による利益が上回ると判断した。全症例とも注意深くモニターされ、障害が進行していないことが確認されている。

(Leape LL, et al. JAMA 1999; 282: 267-270<sup>2)</sup>より、筆者訳)

ている。さらに特殊製剤の供給や適用外使用の承認、以前は見逃されていたADEの発見などが報告されている。これらは直接処方作成とは関係ない介入ではあるが、これらも薬剤に関係する介入という点では広い意味の処方支援に含まれるであろう。

この研究において、医師は薬剤師が行った処方支援をほぼ全面的に承諾していた。このことは良質な処方支援を医師側も必要としていることを示唆するものであろう。わが国と米国では薬剤師の教育システムやチーム医療における役割などが大きく異なっていることから、この研究の結果を直接わが国の医療現場に適用することはできないかもしれない。しかし、薬剤師による処方支援が患者に対して良質な医療を提供するために重要な役割を果たしていることは間違いのないと思われる。

## 処方支援に必要な情報とその提供

処方支援において医薬品情報は非常に主要な位置を占めている。しかし、処方支援においてさらに重要なことは、情報を受ける側（医師）がどのような情報をどのような形で提供されることを望んでいるのかを把握することである。川上氏は医薬品情報の収集と評価方法に関して細分化して定式化を試みている(2)<sup>3)</sup>。この方法によると実際に情報検索や資料収集に入る前に、医師からの質問・問題点についての確に理解しその内容の分析を行うといういくつかのステップが必要となる。

では、処方支援に必要とされる情報とはどのようなものがあるのだろうか。医薬品情報には、医療用医薬品添付文書（添付文書）などのように薬事法に基づいて製薬企業から提供される情報から、EBMの手順を進める際に利用する臨床研究論文、また医薬品の溶出試験のような製剤や工学的な情報も含まれる。これらの情報はエビデンスのレベルもさまざま

まであり、さらに、その情報を得るための検索の容易さや、情報を入手するのに要する時間も各情報源により異なる。したがって、処方支援の際にはそれぞれの情報について質を評価を行いつつ、目的別にそれぞれの特質を生かした情報源を利用する必要がある。処方支援を必要とする臨床上的問題が、一般的なもので、ある程度、法的根拠が必要な場合は添付文書が適している。やや詳細な情報を簡便に得ようとする場合はインタビューフォーム、教科書やガイドラインを参照することになる。さらに、最新かつ詳細な情報で、エビデンスレベルの高いものが必要な場合は、EBMでよく用いられる二次資料の利用が有効である。臨床上的問題が非常に個別的になるに従い、症例報告を含め一次資料を利用する必要が出てくる。

いずれにしても処方支援では臨床上的問題を把握し、最も適切な情報源から得た医薬品情報を評価したうえで、限られた時間のなかで提供しなくてはならない。

### ② 医薬品情報の収集と評価の方法

ステップ1	質問者（医療スタッフまたは患者）からの医薬品に関する質問・問題点の聞き取り。
ステップ2	質問・問題点の内容と意図に対する的確な理解、確認。
ステップ3	質問・問題点の内容の分析、分類。 <ul style="list-style-type: none"><li>● 当該薬に関する一般的な内容か？</li><li>● 患者個人に関する特有のものか？（背景情報の収集）</li><li>● 真の問題点や検討すべき事項はなにか？</li></ul>
ステップ4	医薬品情報の調査範囲と方法の決定
ステップ5	医薬品情報の検索、資料の収集（基本的資料→二次→一次）
ステップ6	検索・収集した情報に対する批判的吟味、評価、検討
ステップ7	情報の取捨選択・加工による提供情報の作成
ステップ8	質問者への医薬品情報の提供（電話、面談、レポート）
ステップ9	提供後の医薬品情報の評価、提供した情報の蓄積

(川上純一、臨床薬理 2003; 34: 217-222<sup>3)</sup>より)

次に実際の処方支援における例として、薬物相互作用と薬物血中濃度モニタリング（therapeutic drug monitoring：TDM）について取り上げたい。

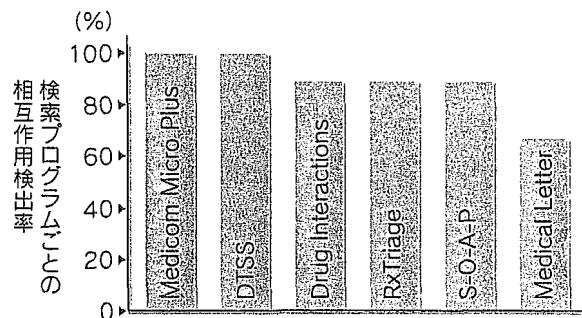
## 薬物相互作用についての処方支援

現在の臨床現場では単一の薬物で治療されることはかえってまれであり、薬物相互作用を起こる可能性は常にある。また、相互作用を起こしうる薬剤の組み合わせは非常に多種にわたるにもかかわらず、薬物相互作用に関する情報は十分に整理されているとはいえない。重要な薬物相互作用の例を理解しておくことと一般論として相互作用に注意を払うことは医師にとって必要なことである。しかし、相互作用の組み合わせをすべて覚えておくことはほとんど不可能であり、相互作用の情報に関して処方支援に依存する割合は高い。したがって、薬物相互作用に関する処方支援は非常に重要である。近年、薬物相



相互作用に関する論文は数多く発表される傾向にあるが、たとえよい研究が数多くなされたとしても、これらの結果を現実の薬物治療に利用できなくては、臨床上の役には立たないといえる。そのため、薬物相互作用についての処方支援では、相互作用が起こるか否かだけではなく、「その後どうしたらよいか」という「投与設計」までの情報が必要となる。つまり、相互作用のメカニズムや、どのようなパラメーター（たとえばAUC）がどれだけ変化するか、代替薬の候補はなにか、という点まで含まれている情報が必要である。

薬物相互作用の情報でも添付文書は最も基本となる情報である。しかし、医薬品によっては相互作用情報の臨床的重要性が明確にされていない、最新の情報が反映されていない、処方変更に必要な情報がないなどの問題点がある。したがってMEDLINEなどの文献検索システムを用いて一次資料を調べる必要がある場合も多い。また、相互作用情報では必ずしも臨床試験の結果だけでなく非臨床試験の結果も参考になるため、その意味でも一次資料は重要である。現在、わが国でもいくつかの薬物相互作用専門の検索ソフトが市販され入手可能となっている。このような検索ソフトウェアのデータベースには添付文書情報が元になっているものと一次資料が元になっているものがある。添付文書情報が元になっているソフトウェアでは上述したと同様な問題点がある。米国において広く用いられている6種の薬物相互作用検索プログラムについて、相互作用検出率と情報の質について6名の薬剤師が評価した報告がある(3)4)。それによると2つのプログラムでは9つの代表的な相互作用をすべて検出できたが、それらの情報の質については弱いものであった。一方、ほかの2つのプログラムでは情報の質は高かったものの、データベースが不完全であった。したがって、いずれもプログラムも薬剤師が満足できる完全なものではなく、今後なお改良が必要とされるという結論を得ている。わが国においてもこのような相互作用



DTSS : Drug Therapy Screening System

#### 薬剤師の評価 (6点満点)

相互作用を素早く 検索できるか	6	4	6	6	2	6
満足できる情報が 得られるか	3	5	6	6	2	1

#### ③ 薬物相互作用検索プログラムの相互作用検出率と薬剤師による評価

(Jankel CA, et al. Am J Hosp Pharm 1992; 49: 1430-1435<sup>4)</sup>より)

用検索用ソフトウェアについて、データベースが一次情報のものと添付文書情報のものとの、検索情報の質や臨床的有用性の比較検討がなされる必要がある。しかし、処方支援での相互作用情報の収集においては、これらのソフトウェアの活用が有用であると思われる。

## TDM と処方支援

医師への処方支援の一つにTDMがある。TDMによる処方支援では、個々の患者の血中濃度を測定し、薬物動態学的な理論を利用しながら最適の投与設計を行うことが目的である。この場合、測定された血中濃度から患者の薬物動態学的な特性を評価し、さらに、その血中濃度を臨床効果が十分得られ副作用を回避できる「有効血中濃度域」にコントロールする。そのためには、各薬剤について有効血中濃度を確立する必要がある。さらに、有効血中濃度は、疾患や年齢、人種などにより変動する可能性があるため、ある患者の血中濃度に対し有効血中濃度を適用する際には、EBMにおける臨床適用と同じような注意深い考察が必要である。しかし、今までに提唱されている有効血中濃度は多数の患者を対象

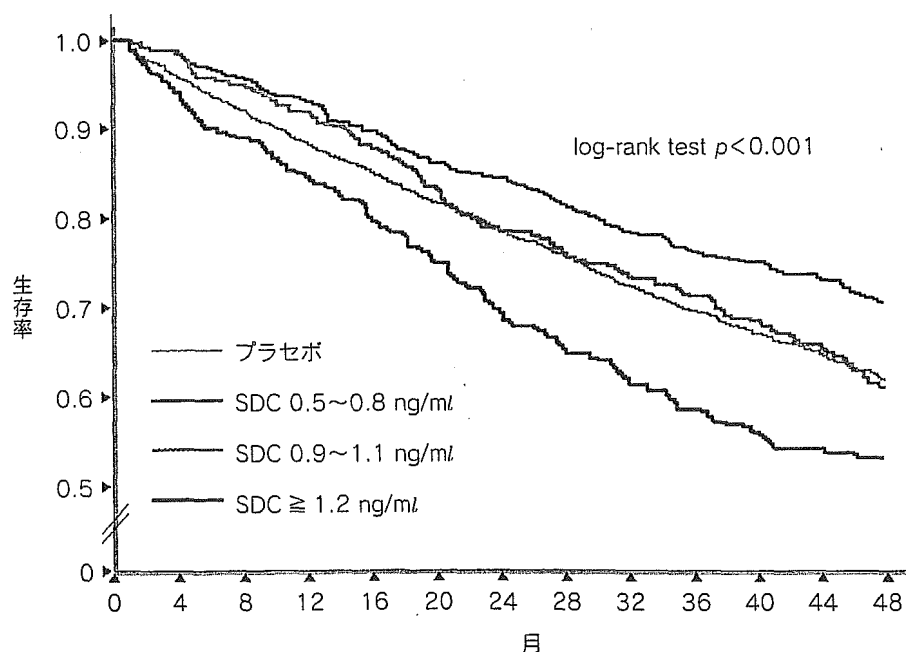
とした臨床試験の結果に基づくものではない場合も多く、さらに、TDMにおける血中濃度の臨床適用はEBMでのそれと比べ十分吟味されているとはいえない。

近年になって、ジゴキシンの有効血清濃度を検討した大規模臨床試験の結果が発表された(4)<sup>5)</sup>。ジゴキシンは心不全治療に広く用いられているが、心不全患者および左室収縮能低下患者に対するジゴキシンの有効性を検討したdigitalis investigation group (DIG) 試験によると、ジゴキシンは全死亡率に対しては有益な効果を示さなかったが、心不全悪化による再入院率はわずかに改善するという結果が得られている。この論文では、DIG 試験における対象患者を血清ジゴキシシン濃度により3群に層別化し、全死亡率について事後 (post hoc) 解析を行った。その結果、血清ジゴキシシン濃度が0.5~0.8 ng/mlの患者はプラセボ群に比べ総死亡率が6.3%

低かったのに対し、0.8~1.1 ng/mlの患者ではプラセボと変わらず、1.2 ng/ml以上の群では、かえって総死亡率がプラセボに比べ11.8%上昇した。これらのことから、血清ジゴキシシン濃度の高値は死亡率の上昇と関連しており、最適な血清ジゴキシシン濃度は0.5~0.8 ng/mlであるとしている。

今後、この研究のように各種の薬剤において現状の治療域について、その妥当性を検討する必要があると思われる。また、良質のエビデンスを生み出すことが、処方支援におけるTDMの有用性を高めることになるであろう。

処方支援は、医薬品情報を検索し伝えるのみの役割と考えがちであるが、情報をただ伝達するだけでは不十分である。チーム医療のなかでの処方支援では、医薬品情報を入手し吟味したうえで、その情報を医師と同様、自分たちの患者へ臨床適用すること



No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
プラセボ	2,611	2,514	2,405	2,302	2,213	2,117	2,024	1,948	1,858	1,625	1,385	1,111	852
SDC 0.5~0.8 ng/ml	572	566	549	533	512	490	477	459	441	427	419	361	290
SDC 0.9~1.1 ng/ml	322	319	306	295	282	267	250	240	232	225	211	180	138
SDC $\geq$ 1.2 ng/ml	277	262	246	234	221	206	187	177	166	159	150	133	116

④ 血清ジゴキシシン濃度 (SDC) で層別化した心不全患者における全死亡率 (Rathore SS, et al. JAMA 2003; 289: 871-878<sup>5)</sup> より)



が大切であろう。その際の臨床判断は必ずしも医師のそれとは同一でないかもしれない。しかし、異なる臨床判断を議論してこそ、真のチーム医療の実践

であり、医療の質の向上につながる適切な処方支援であるものとする。

EBM

文献

- 1) 内田英二：くすりとエビデンス：エビデンスをつかう①：医師にとってのパーソナルドラッグ (P-drug). EBM ジャーナル 2004; 5: 730-733.
- 2) Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al: Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. JAMA 1999; 282: 267-270.
- 3) 川上純一：Evidence Based Medicine (EBM) と臨床薬理. エビデンスを伝える—薬剤師の立場から. 臨床薬理 2003; 34: 217-222.
- 4) Jankel CA, Martin BC: Evaluation of six computerized drug interaction screening programs. Am J Hosp Pharm 1992; 49: 1430-1435.
- 5) Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al: Association of serum digoxin concentration and outcome in patients with heart failure. JAMA 2003; 289: 871-878.

大好評の第1版を全面改訂 電子カルテ入門の決定版!

# 電子カルテって どんなもの?

新版

編著 電子カルテ研究会

要望が多かった“看護記録と電子カルテ”  
についても新たに書き下ろし

患者サービスの面でこれからの病院経営・診療を左右する電子カルテ。最近では、電子カルテの導入を考えている施設は多いことでしょう。その開発から、すでに稼働している施設を紹介しています。特に日本医師会のオルカシステムなど最新の情報を満載しています。

四六判/264頁/定価 **1,680** 円 (本体1,600円)



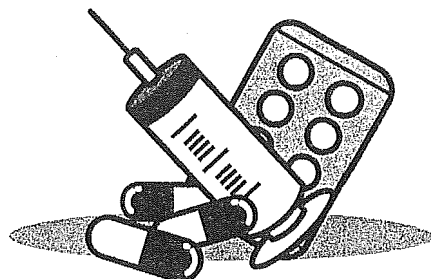
中山書店

〒113-8666 東京都文京区白山1-25-14  
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

TEL: 03-3813-1100  
FAX: 03-3816-1015

## エビデンスをつかう ⑤ 「処方 of 適切性の評価」 (drug auditing)

田中(草間)真紀子, 鈴木洋史



処方 of 適切性 (suitability) は, 病院内や地域薬局 (community pharmacy) においてさまざまな形式で評価される。ここでは薬剤師が処方監査 (prescription auditing) を行い, 処方せん of 妥当性 (validity) を確認し, 必要ならば医師に疑義照会を行っている。このように, 処方せん of 発行から患者への投薬までの間に処方内容は従来より評価されてきた。しかし, エビデンスをもとに処方 of 適切性を評価するためには, 処方監査だけでは不十分である。

今世紀となり, 効果的な薬物療法, 医療 of 安全, さらに経済性 of 改善を考慮し, 処方せんが発行される前の段階における介入や, 処方そのものの内容はもちろん, 患者 of 薬物療法が開始された後のアウトカムを評価することが浸透しつつある。すなわち選択しうる医薬品数 of 制限や, 特定 of 医薬品 of 処方に関する施設内指針 of 導入による疾患名や検査値に応じた医薬品 of 選択や用法用量 of 制限, 保険に応じた処方 of 制限, 病棟における薬剤管理指導業務, 注射薬混注業務, および薬物血中濃度モニタリングにおける患者個々の病態に合わせた処方設計支援や, あるいは薬物療法における医薬品 of 選択や治療 of 有効性や安全性 of モニタリングなどが, 徐々に広まりつつある。

薬剤師が医薬品 of 適正使用を実践するためには,

さまざまなエビデンスが必要となる。添付文書 (package insert) など, 一定 of 形式のもとで製薬企業が提供する情報も一種 of エビデンスであるが, そのほかに大規模臨床試験などから得られるエビデンスやグローバルな医薬品シェアなどがある。ここでは, 薬剤業務 of 拡大を紹介しながら, 国内外において多様化する処方 of 適切性の評価について述べる。

### 処方発行から投薬までの適切性の評価 —「処方監査」の現状と将来

処方監査で用いるのは, 医薬品 of 効能効果や用法用量, 注意点など, 法律上確立されたエビデンスが大部分である。処方監査では一般に, すでに薬剤・剤形・用法用量が決定された後に, 処方 of 適切性を評価するよりは, むしろ不適切か否かを確認し, 処方された医薬品 of 用法用量や保険適応に不備がないかを評価している。

今世紀に入り, リスクマネジメントやEBM of 概念 of 浸透により医療 of アウトカム of 評価が強く指向されるようになり, さらに病院薬局 (hospital pharmacy) においても, 薬局 (community pharmacy) においても医薬品を含む医療資源 of 効率的な使用が求められるようになった。薬剤師もその一端を担うことが期待されており, 処方監査で同種同効薬間を比較し, 各患者 of 薬物療法 of 適切性を評価す

ることが求められている。

欧米では、処方薬の決定には疾患名の登録を必須とすることや、治療ガイドライン (clinical guideline) や院内処方ガイドライン (prescribing guideline) を積極的に導入・徹底させることにより、処方監査の過程において同種同効薬での比較やガイドラインの遵守が可能となることが多い。コスト削減を目的に、医療機関は処方監査に薬剤師を介入させている。また、処方オーダリングシステムにおいて、医薬品の商品名でなく薬効群より選択する形式をとり、疾患名と治療ガイドラインを組み込むことにより、処方医も同種同効薬を比較しながら処方でき、薬剤師もより体系的な処方監査を行うことが可能となる。ただし、欧米においても日本においても、特に地域薬局では、時間的制約や入手可能な患者情報に制限があるために、処方された医薬品と同種同効薬とを比較・評価することは困難であることが多い。

このように、「処方監査」は、処方が発行されてから患者が服薬するまでの間で処方の適切性を評価することであり、従来はその一部が施設もしくは薬剤部レベルで行われてきたが、現在その領域が拡大しつつある状況にある。これは大別して、処方が発行される前と、患者への投薬が開始された後に、それぞれ処方の評価する段階とに分けられる。また、評価する主体も、国、地方自治体、病院、薬剤部、薬局、さらに個々の医療スタッフなどと多様である。

## 処方が発行される前の適切性の評価

処方が発行される前にその適切性を評価する方策としては、オーストラリアの薬剤給付システム (pharmaceutical benefits scheme : PBS) のように薬剤の合理的使用を図る国家レベルの政策のほか、施設内の採用医薬品を制限する方法や、学会ガイドラインや院内処方ガイドラインの導入により疾患や患者ごとに使える医薬品を制限する方法といった施設レベルの方策のほか、病棟における薬剤師によ

る個人レベルでの処方設計支援があげられる。

PBSとは、オーストラリア国民の医薬品へのアクセスを確保することを目的として、保険給付対象の医薬品のpositive list (2002年時点で約2,600品目、成分600種)を作成し、リスト上の薬剤を一定額内の自己負担で国民に提供する制度である。効率の観点から医薬品給付諮問委員会 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee : PBAC) が保険給付対象の適切性を審査する。給付対象の医薬品については患者の自己負担に上限が決まっており、PBSリスト外の医薬品も処方されるが数は少ない。ただし、薬剤費の抑制効果はなく、自己負担額の上限は年々上昇している。

日本には、日本医薬情報センター (JAPIC) によれば2005年で約16,000品目の医療用医薬品が市場に出回っているが、医療機関でこれらの医薬品を必ずしもすべて処方できるわけではない。院内採用医薬品集を作成することにより処方可能な医薬品に制限を設け同種同効薬を減らし、医薬品の有効性、安全性、経済性を考慮した使用が可能となる。ただし、米国では院内採用医薬品数に制限をもうけることの弊害も報告されており<sup>1)</sup>、その医療機関の実情に合わせた判断も求められている。

患者の病態に合わせた投与量設計により処方量を必要最小限に抑制することが、多く試みられている。たとえば、木村らは、人工透析を行っている外来患者のEPO (エリスロポエチン) 製剤の投与設計に薬剤師が介入し、患者のヘマトクリットやフェリチン値など血液検査値に応じてEPO製剤の投与量を調節することにより、貧血の治療効果を向上させ、治療費を低下させることに成功したことを報告している<sup>2)</sup>。このように薬剤師が処方設計に多く介入することにより、治療の有効性、安全性、および経済性を促すことが可能である。

一方で、日本国内で年間170万人以上が使用している高尿酸血症治療薬のアロプリノールには、1997～2002年の6年間で報告された17例の副作用死の



うち13人に腎機能障害があった<sup>3)</sup>。国内外でアロプリノールの毒性と腎機能に関するエビデンスも出ているものの、このように、患者への投与前の段階で処方 の適切性を評価し、処方設計支援することは、現状では一般的に困難である。

米国では、病院薬剤師 (hospital pharmacist) とは別に、病棟薬剤師 (clinical pharmacist) が病棟において処方設計支援や処方監査をさかんに行っている。日本では、病棟における薬剤管理指導業務や注射薬混注業務において処方作成の場に薬剤師がいることにより、患者個々の病態を把握した処方設計支援をすることが可能となりつつある。ここでは、個人レベルでの対応となるため、処方評価に個人差が生じてしまうのを認めない。このためにも、医師のみならず薬剤師に対するEBMの教育や、本シリーズにも掲載されたP-Drugのトレーニング<sup>4)</sup>が必要である。また、常に一定の水準を保持することを目標に、諸外国では薬剤師免許が更新制となっていることや、専門・認定薬剤師が優遇されているところがわが国と異なる点である。

治療効果や毒性発現に個人差が大きかったり、治療域と毒性域とが密接している薬剤では、血中薬物濃度測定に基づく投与量の設定 (therapeutic drug monitoring : TDM) が必要不可欠であることが認められ、日本では1980年より特定薬剤治療管理料として診療報酬が認定されている。TDMでは患者の薬物血中濃度を測定し、薬効および副作用発現に関わる機構を解析した結果に基づき、適切な処方作成支援を行っている。この際、population pharmacokinetics (PPK) やベイジアン法が汎用されている。PPKとは集団における薬物体内動態の母集団パラメータを解析する手法のことであり、母集団パラメータを用い患者の個々の血中濃度プロファイルを推定する解析法がベイジアン法である。TDMの普及とともに、日本人母集団における母集団パラメータが整備され<sup>5)</sup>、さらに薬物代謝酵素の遺伝的多型を含めたPPK解析が報告されている<sup>6)</sup>。TDMデー

タの解析は、このようなエビデンスに基づいた患者個別の医療である。

## 処方が調剤された後の適切性の評価

処方の適切性を評価する際、医薬品の選択のみにエビデンスが使われるだけではない。医薬品の使用中の安全性や有効性という観点からも処方の適切性を評価しなければならない。副作用のない医薬品はないが、医薬品に起因する有害事象を最小限に抑制することが適正使用である。その際に、処方された医薬品によっては、定期的な検査が必要なものもある。

たとえば、抗血小板薬の塩酸チクロピジン (パナルジン<sup>®</sup>など) は、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、無顆粒球症、および重篤な肝障害という重大な副作用が発現することが知られている。これらの副作用を早期発見するため、1999年6月に次いで2001年2月にも添付文書が改訂されてきた。これらの重篤な副作用の約90%が投与開始後2か月以内に発現していることから、副作用の早期発見のため塩酸チクロピジン投与開始2か月間は2週に1回の定期的検査 (血液、肝機能) を行うこととなり、医療関係者への注意喚起が図られてきた。しかし、2度にわたる注意喚起にもかかわらず、これらの副作用報告数は減少せず、2001年7月~2002年6月に死亡17例を含む多くの副作用報告がなされたため、2002年6月に緊急安全性情報が配布され、投与開始後2か月の間、2週に1回の検査実施が一層徹底された。

これは、血液検査を含む処方の安全性を評価できずに副作用による被害がたびたび繰り返されてきた例であり、用法用量、相互作用、および保険適応などに問題がなくても、定期的な検査で安全性をも確認しながら処方の適切性を評価することの難しさを示唆している。定期的な検査が添付文書に記載されている医薬品は塩酸チクロピジン以外にもいくつもある。