

薬物治療効果の向上に向けた報告について

医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会
担当委員 平島 由香 (都立駒込病院薬剤科)

平成28年4月よりプレアボイド報告に「薬物治療効果の向上(薬剤の変更,用量の是正等)による患者不利益回避」(様式3)を新たに設置致しました。今回のプレアボイド広場は,これまでの報告から様式3に該当する症例を紹介いたします。

◆経緯

(2015年12月21日発 プレアボイド報告への新様式「薬物治療効果の向上(様式3)について」から抜粋・一部改変)

これまでのプレアボイド報告は,患者情報を基に処方提案を行い,①発現した副作用,相互作用等を発見し,薬学的ケアにより遷延化,重篤化を防止した報告(重篤回避:様式1)と,②副作用,相互作用等を未然に防止した報告(未然回避:様式2)に大別してきました。

しかし,最近の報告には,チーム医療への率先的な参加,病棟薬剤業務,薬剤師外来の開設などの薬剤師活動の向上により,副作用のほか,処方提案や用量最適化による治療効果が向上した成果報告もみられるようになってきました。

現状の報告様式ではこの新たな事例を効率よく報告していただくことも解析することもできず,プレアボイド報告評価小委員会で検討した結果,「薬物治療効果の向上(薬剤の変更,用量の是正等)による患者不利益回避」(様式3)を新設して報告・評価・解析・集計することとなりました。副作用が生じていない,患者背景を把握したうえで未然回避もない,しかし,患者が本来受けることができる最適な薬物治療の成果を受けられないのは「患者不利益」の一部としてとらえ,プレアボイドの概念に包括しても良いと考えています。

様式3は,これまであった副作用名,その要因の項目を削除し,処方提案を行うに至った契機,薬剤師の介入のポイント,介入の根拠,転機を効率よくまとめられる形式となっています。

◆事例1

薬剤師のアプローチ:

定時鎮痛薬の切れ目の痛み「end of dose failure」への対応を行い,疼痛コントロールを改善した事例。

貢献した利益:

- ・がん性疼痛に対する鎮痛薬の有効性向上

・疼痛コントロール不良による化学療法延期の回避

患者情報:30歳代 女性

原疾患:肺がん

処方情報:

オキシコドン塩酸塩水和物徐放錠	20mg/日
オキシコドン塩酸塩水和物散 2.5mg	1日3~4回
アセトアミノフェン錠	1,800mg/日
プロクロルペラジンマレイン酸塩錠	15mg/日
プレガバリンカプセル	75mg/日
センノシド錠	24mg/日

臨床経過:

7/7 ドセタキセル,ペルスツマブ,トラスツマブ併用療法導入目的で入院。

【薬剤師】

初回面談・持参薬の確認時に,患者から疼痛コントロール不良の旨,訴えあり。

2週間前から胸部(乳房)痛に対してオキシコドン塩酸塩水和物徐放錠20mg/分2(12時間ごと)で服用しているが,次回内服の1~2時間前になると安静時も痛みが増強する(NRS:8)とのことであった。レスキューのオキシコドン塩酸塩水和物散(2.5mg/回)は1日3~4回/日使用(服用後NRS:2)。1週間前の外来受診時に訴えのあった悪心はプロクロルペラジンマレイン酸塩錠を定時内服し落ち着いていた。

同日,主治医にオキシコドン塩酸塩水和物徐放錠増量(30mg/日 8時間ごと)を提案。

7/8 朝6時よりオキシコドン塩酸塩水和物徐放錠30mg/日へ増量となった。

化学療法は,患者の一般状態(performance status:PS)を考慮し,ペルスツマブ,トラスツマブの2剤で実施した。

7/9 NRS:1~2で過ごす時間が増えた。レスキュー回数は1~2回/日へと減少した。

7/10 増量後の便秘,悪心,眠気の増強なく退院となった。

《薬剤師のケア》

「end of dose failure」は定時鎮痛薬の血中濃度の低下によって定時鎮痛薬の投与前に出現する痛みである。本症例では、レスキュー薬の使用量より一日推奨量を算出し、さらに血中濃度の低下している時間の疼痛増強を回避するために投与間隔の変更を行った。疼痛状況（レスキューの効果、使用量、疼痛の発現時間）の詳細な聴取と評価により「end of dose failure」に対する適切な処方提案を行い、短期間での退院が可能となった事例である。

◆事例2

薬剤師のアプローチ：

インスリンの手技確認により、血糖コントロールが安定した症例。

回避した不利益：

血糖コントロール不良（低血糖および高血糖の回避）

患者情報：70歳代 女性

原疾患：糖尿病（糖尿病性神経障害、腎症有）

処方情報：

二相性プロタミン結晶性インスリンアナログ水性懸濁注射液（二相性プロタミン結晶性インスリンアスパルト）20単位

臨床経過：

インスリンを開始して3カ月の患者。血糖コントロール不良で教育入院となる。

入院後、血糖値を参考に単位数を調節していたが、血糖値が安定せず、低血糖および高血糖が生じていた。薬剤師間で検討を行った結果、同じ単位数の注射でも低血糖と高血糖を生じていることから、二相性プロタミン結晶性インスリンアスパルトの混合不良を疑った。手技を確認し、混合操作がきちんと行われていなかったことが発覚した。手技指導を行い、血糖値の乱れによるインスリン指示単位の増加や、想定外の低血糖は生じなくなった。

《薬剤師のケア》

医療スタッフは手技の不良を疑わず、単に血糖値の推移のみを確認し、インスリンの単位数を調節していた。報告者は、当初手技の問題には気づいていなかったが、同単位を注射しても血糖コントロールが安定しないことから、ほかの薬剤師と検討し混合不良を発見した。

プロタミン結晶性インスリンを含む製剤は使用時に混合が必要な製剤である。特に二相性プロタミン結晶性インスリンアスパルトは混合が重要となり、新しい製剤を

使用する開始時の攪拌方法と注射時に行う混合方法が異なる製剤である。患者導入時に指導する必要があることを医療者間で共有する必要がある。

◆事例3

薬剤師のアプローチ：

検査値のチェックで栄養療法を見直し、重篤な合併症を防いだ事例。

回避した不利益：

リフィーディング症候群（refeeding syndrome）に伴う低リン血症

患者情報：50歳代 女性

原疾患：両側転移性肺がん

処方情報：

高カロリー輸液（total parenteral nutrition：TPN）

2号 1,000mL/日

ゲフィチニブ錠 250mg/分1

臨床経過：

8/6 体調不良、食欲不振のため入院、TPN 1号製剤 1,000mL/日を開始。血清リン値 2.1mg/dL

8/8 TPN 2号製剤 1,000mL/日に変更。

8/12 薬剤師検査値確認 血清リン値 0.8mg/dLと変化あり。

【薬剤師】

入院前からの喫食量が少なかった様子であり、リフィーディング症候群の可能性があるため、リン補正とカロリー減量を医師に提案。リン酸補正液20mLを追加、TPN 1号製剤へ変更となる。

8/14 血清リン値 2.5mg/dL

8/16 血清リン値 3.4mg/dL

9/2 経口摂取増加してきたため、TPN終了となる。

9/6 退院

《薬剤師のケア》

リフィーディング症候群は、慢性的な栄養不良の状態にある患者に積極的な栄養療法を始めることで起こる代謝合併症である。再栄養開始後から1～2週間までに発症するリスクが高く、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン血症、ビタミンB1欠乏症などを起こす。本症例は、定期的な検査値の確認からリンの急激な低下を発見し、同症候群を疑い、栄養計画の再評価（初期投与エネルギーの制限、電解質補正）の提案を行った事例である。

◆事例4

薬剤師のアプローチ：

初回面談時に、健康食品による肝障害を発見した症例回避した不利益：

肝障害（アルカリフォスファターゼ（alkaline phosphatase:以下, ALP), γ -グルタミルトランスペプチダーゼ（ γ -glutamyl-transpeptidase:以下, γ -GTP）上昇）
患者情報：50歳代 女性

原疾患：なし

臨床経過：

6月 発熱，全身倦怠感が出現。近医にて抗菌薬内服も1ヵ月発熱が持続。

抗核抗体陽性，PR3-ANCA陽性。

8月 ALP586IU/L, γ -GTP140IU/L, C反応性蛋白（c-reactive protein：CRP）10.6mg/dL上昇あり（アスパラギン酸-アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）正常）。

結束手性紅斑出現

12月 ALP1,857IU/L, γ -GTP525IU/L

腹部エコー，腹部単純CTで異常なし。肝障害の原因特定できず，肝生検目的で入院。

抗核抗体陽性（160倍），抗ミトコンドリア抗体陰性，甲状腺機能正常，B型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）・C型肝炎ウイルス（hepatitis C virus：HCV）陰性。

【薬剤師】

初回面談時に健康食品である玄米酵素を1日30袋摂取していることを聴取した（メーカー記載用量3～9袋/日）。健康食品による肝障害を疑い，主治医に玄米酵素の摂取中止，リンパ球刺激試験（drug-induced lym-

phocyte stimulation test：DLST）の実施を提案した。DLSTの結果は陽性であり，肝生検の結果においても薬剤性の可能性があり，ANCA関連疾患や自己免疫性肝炎を疑う所見はなかった。

2月 ALP1,287IU/L, γ -GTP330IU/L

《薬剤師のケア》

玄米酵素は玄米，胚芽等を麹菌で醗酵させたビタミンB群を多く含む健康食品であり，通常であれば，副作用は生じにくいと考える。しかし，当該患者は通常量の3～10倍以上の過剰摂取をしており，アレルギー，ビタミンBの過剰症等が肝障害の要因と考えられる。主治医は玄米酵素を摂取していることは把握していたが，服用量や含有成分については把握しておらず，長期にわたり原因不明の肝障害を起こしており，入院に至った。

本症例は，様式1（副作用の重篤化回避）で報告された症例であるが，薬剤師の初回面談による医師への情報提供が医薬品のみならず有益であった事例である。薬と健康食品の相互作用，経腸栄養剤（食品）などにおいても，薬剤師の関与が今後期待される。

おわりに

新しく設置した様式3とその設置の契機となった薬物治療効果の向上に貢献した症例の一部を紹介しました。様式3により，これまで報告しづらかった症例が報告しやすくなることで，会員の皆様より多くの報告が寄せられることを期待しています。

様式3の作成に伴い，ホームページもリニューアルし，様式1, 2, 3の違いの解説，これまでのQ&A等も更新致しました。これまで報告をいただいていた施設の皆様からの積極的な報告をお待ちしています。