

プレアボイド重篤化回避報告の分析と薬学的ケアに向けた考察

医薬品情報委員会プレアボイド報告評価小委員会

北岡 晃（公益財団法人日産厚生会玉川病院医療技術部薬剤科）

笠原 英城（日本医科大学武蔵小杉病院薬剤部）

これまでプレアボイド広場では、重篤化回避報告（様式1）の優良事例を中心に考察を加えて紹介し、2017年6月号では「プレアボイド未然回避報告の変遷と傾向—薬学的ケアを中心に—」と題して、未然回避報告（様式2）の分析結果を報告した¹⁾。また、毎年、1年間の報告を集計し「プレアボイド報告の概要」を報告している²⁾。しかしこれまで重篤化回避報告を詳細に分析し、その傾向を紹介する機会はあまりなかった。そこで今回、重篤化回避報告の直近3年分を分析し、副作用名、被疑薬、薬学的ケア等の分析を行ったので報告する。

重篤化回避報告概要

平成25～27年度の重篤化回避報告件数を表1に示した。平成27年度の報告件数は平成26年度、平成25年度に比べ約250件増加していた。今回の分析では、この3年間の合計2,567件の報告を対象に分析を実施した。

性別は男女ほぼ半数で、年齢は70歳以上の患者が57.3%を占めていた（図1, 2）。プレアボイド報告の重篤化回避事例については、薬剤師の貢献度合いと副作用との関連性の確度に関して3段階（3+, 2+, 1+）で評価している。薬剤師の貢献度合いの最も高いものを「L3+」、副作用との関連性の確度が最も高いものを同

じく「L3+」とし、この両者を加味した表現を「L3+3+」としている。今回の分析では「L3+3+」の優良事例は1,298件（50.6%）であった（表2）。

薬剤師介入のきっかけ（発端）

図3には、薬剤師介入のきっかけ（発端）の内訳を示した。検査結果が36.8%（1,062件）、患者（家族）の訴え20.6%（593件）、薬歴7.8%（224件）、患者の症状その他7.1%（206件）、薬剤師が行った情報提供による患者（家族）の訴え7.0%（203件）であった。重篤化回避において薬剤師が介入するきっかけは、検査結果

表1 プレアボイド報告の件数

年度	報告件数
平成25年度	743
平成26年度	761
平成27年度	1,063
合計	2,567

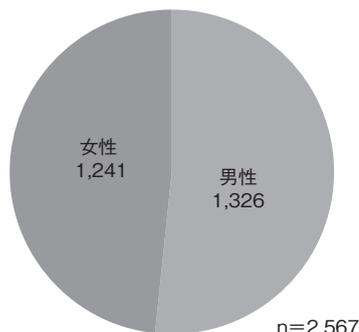


図1 患者の性別

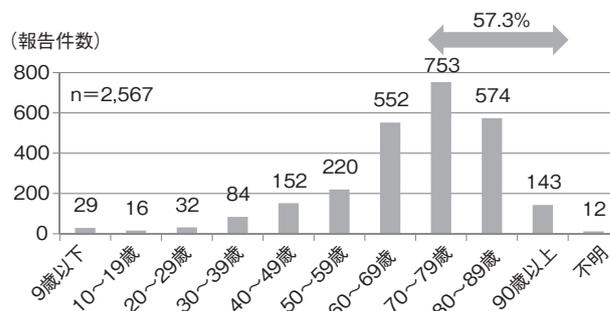


図2 患者の年齢

表2 プレアボイド報告の評価の内訳

		副作用と関連性の確度			総計
		L3+	L2+	L1+	
薬剤師の関与	L3+	1,298	355	14	1,667
	L2+	443	344	31	818
	L1+	34	17	31	82
総計		1,775	716	76	2,567

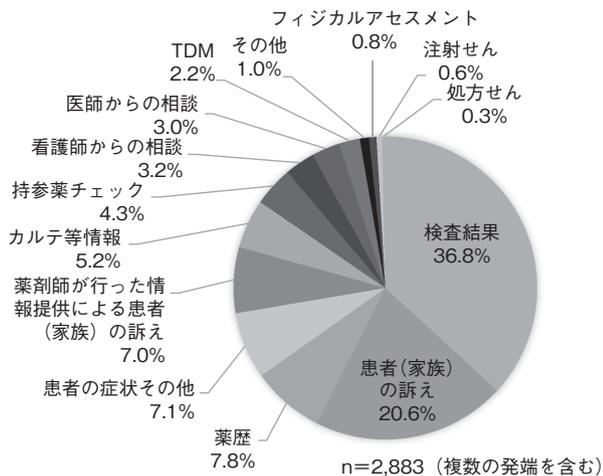


図3 薬剤師介入のきっかけ（発端）

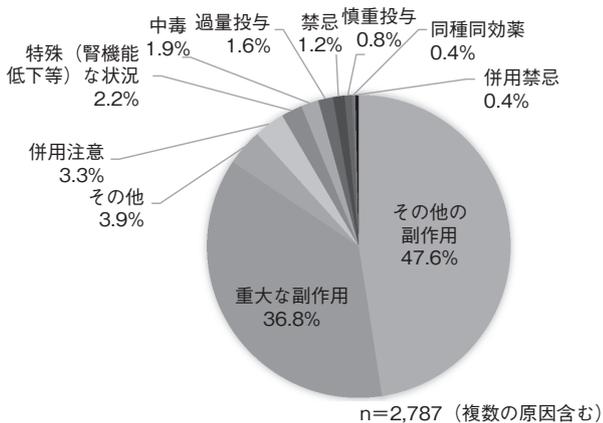


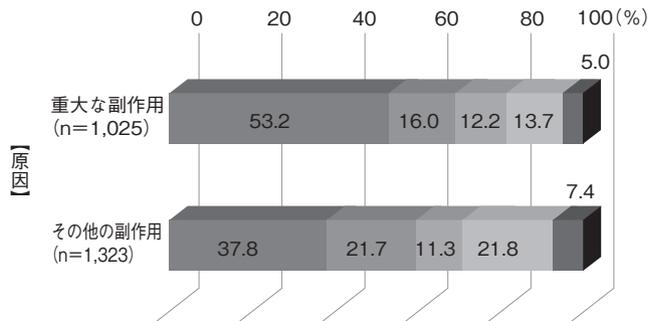
図4 重篤化回避報告の基となった原因

を参照する場面、患者から訴えを聴いている場面が多いことから、そのような2つの場面を想定して介入を意識することにより効率的かつ効果的な薬学的ケアが可能となることが推測される。また、薬歴や持参薬の確認、処方せん、注射せんの確認など薬剤情報収集の場面においても介入のきっかけとなっている。

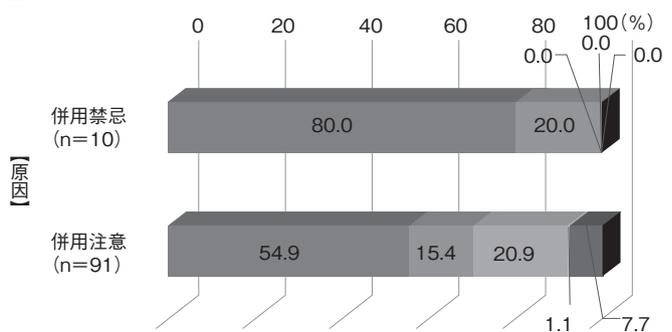
重篤化回避報告の基となった原因

図4には、重篤化回避報告の基となった原因を示した。その他の副作用が47.6%（1,323件）、重大な副作用が36.8%（1,025件）であった。プレアボイド報告の評価では、添付文書の「重大な副作用」「その他の副作用」「禁忌」「併用禁忌」「併用注意」など、記載事項を確認している。今回の結果から重篤化回避報告では、「その他の副作用」「重大な副作用」のいずれかに記載される報告

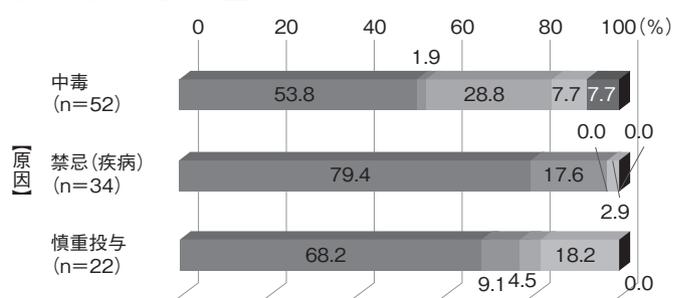
A 副作用



B 併用



C 中毒・禁忌・慎重投与



【薬学的ケアの種類】

■ 薬剤の中止 ■ 薬剤の変更 ■ 薬剤の減量 ■ 薬剤の追加 ■ その他

図5 原因に対する薬学的ケアの種類

が大半を占めた。薬学的ケアの実施には、検査値や患者の訴える症状の変化を観察し、気になる変化は添付文書の情報で確認することが大切であることが再確認された。特に、「重大な副作用」に限らず「その他の副作用」も確認することが望まれる。

薬学的ケアの種類

図5には、報告するに至った代表的な原因に対して、どのような薬学的ケアを選択したかその種類を示した。薬学的ケアとして、薬剤の中止、変更、減量、追加、そ

の他に分類した。ここで列挙した薬学的ケアの種類は、被疑薬そのものだけでなく被疑薬以外の薬剤の中止、変更、減量の報告も含まれる。

まず、副作用に関して（図5-A）、「重大な副作用」が原因の場合は、中止を選択する報告が最も多くみられるが（53.2%）、「重大な副作用」であってもすべての場面で中止を選択するのではなく薬剤の変更や減量、追加などその他の選択もあり得ることを示している。「その他の副作用」が原因の場合も中止の選択が最も多くみられるが（37.8%）、「重大な副作用」と比べほかの薬学的ケアの選択が若干増えている。これは、薬剤の変更や減量、追加を選択して対処できる場面が多くなっているためと推察できる。

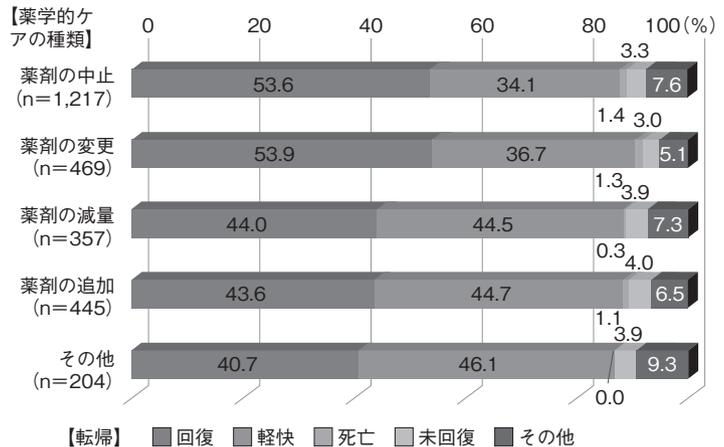
次に併用について（図5-B）、「併用禁忌」の報告は少ないものの薬剤の中止または変更を選択しているのは当然の結果である。「併用注意」では薬剤の中止の選択が過半数を占めたが（54.9%）、軽微な相互作用なこともあるため変更や減量でも対処可能と推察できる。

また、中毒・禁忌（疾病）・慎重投与では（図5-C）、「中毒」が原因となる薬剤は、ジゴキシリン、テオフィリンが多く（中毒の報告上位：ジゴキシリン31.6%、テオフィリン28.0%、フェニトイン5.5%、炭酸リチウム5.2%）、中止を選択するだけでなく薬物血中濃度モニタリング（therapeutic drug monitoring：TDM）を実施することによって減量にて対処していると推察される。「禁忌（疾病）」では当然ではあるが中止または薬剤変更を選択していた。「慎重投与」では中止を選択する報告が多くみられたのは（68.2%）、軽微な慎重投与ではなく、放置しておくリスクが高くなるおそれがある慎重投与であったため、プレアボイド報告になっていたことが推測される。

薬学的ケア介入後の転帰

図6には、薬学的ケア介入後の転帰を示した。回復・軽快の転帰は、薬剤の中止、変更、減量、追加、その他の薬学的ケアにおいて約8割以上であった。これは薬学的ケアにより患者に生じていた副作用や相互作用などの重篤化を回避できた成果を示すものである。

原疾患の治療薬による「重大な副作用」や「その他の副作用」を疑ったからといって安易に中止を選択すると治療が継続されず、原疾患の悪化を生じる場合もある。会員からの報告のなかには、薬学的ケアとして中止を選択したものの、その後のフォローや転帰が明確でない報



※複数の薬学的ケア含む
※薬学的ケアの対象：併用薬を含む

図6 薬学的ケア介入後の転帰

告が見受けられる。原疾患への経過観察についても報告をお願いしたい。

薬学的ケアとして薬剤の中止の選択は、副作用の回避だけでなく「減薬」という別の側面の成果にもなる。平成28年度診療報酬改定において不適切な多剤投薬を総合的に調整・減薬する取組が評価され、薬剤総合評価調整加算および調整管理料が新設された。減薬による薬学的ケアについては過去のプレアボイド広場を参照されたい³⁾。

副作用の種類

表3には、3年間の報告2,567件のうち15件以上報告された副作用名を示した。これらの副作用は、報告者によって副作用の表現方法が異なるため筆者が同一の表現に統一して集計したものである。特に報告件数の多い（50件以上）副作用は、肝機能障害197件、高カリウム血症117件、低カリウム血症111件、悪心・嘔気・嘔吐105件、国際感度指標（international normalized ratio：INR）変動91件、下痢89件、血小板減少83件、腎機能障害75件、発疹68件、低血糖55件であった。これらの副作用は、検査値から把握できる副作用と患者との面談や記録から把握できる副作用に分けられる。このことから薬学的ケアには、カルテ等からの情報収集と患者面談が大切であると再確認できる。今回示した報告件数の多い副作用は記憶に留め、より安全な薬物療法の提供に活用いただきたい。

被疑薬の種類

表4には、3年間の報告2,567件のうち15件以上報告された被疑薬名を示した。特に報告件数の多い（30件

表3 報告された副作用とその件数

順位	副作用名	報告件数	順位	副作用名	報告件数	順位	副作用名	報告件数
1	肝機能障害	197	15	めまい・ふらつき	38	29	低ナトリウム血症	21
2	高カリウム血症	117	16	錐体外路障害	35	30	白血球減少	21
3	低カリウム血症	111	17	ジギタリス中毒	32	31	血管痛	20
4	悪心・嘔気・嘔吐	105	18	高マグネシウム血症	32	32	低カルシウム血症	20
5	INR変動	91	19	血圧上昇	31	33	せん妄	18
6	下痢	89	20	高血糖	31	34	末梢神経障害	17
7	血小板減少	83	21	徐脈	31	35	高ナトリウム血症	16
8	腎機能障害	75	22	便秘	31	36	アカシジア	15
9	発疹	68	23	CK上昇	27	37	胃部不快感	15
10	低血糖	55	24	口内炎	25	38	偽アルドステロン症	15
11	血圧低下	49	25	クレアチニン値上昇	24	39	出血	15
12	傾眠	45	26	手足症候群	23	40	皮膚障害	15
13	高カルシウム血症	41	27	食欲不振	22	41	浮腫	15
14	好中球減少	39	28	眠気	22			

※3年間で15件以上の報告のあったもの CK: creatine kinase

表4 報告された被疑薬とその件数

順位	被疑薬名	報告件数	順位	被疑薬名	報告件数
1	ワルファリン	93	22	アムロジピン	21
2	ロキソプロフェン	48	23	スルファメトキサゾール・トリメトプリム	21
3	プレガバリン	46	24	トラマドール・アセトアミノフェン	21
4	酸化マグネシウム	42	25	プレドニゾロン	21
5	スピロラクトン	40	26	ポリスチレンスルホン酸カルシウム	21
6	テガフル・ギメラシル・オテラシル	39	27	メントレキセート	20
7	オキシコドン	38	28	テオフィリン	19
8	バンコマイシン	34	29	レボフロキサシン	19
9	ランソプラゾール	34	30	バルプロ酸ナトリウム	18
10	シスプラチン	33	31	フェニトイン	18
11	ジゴキシン	32	32	フェンタニル	18
12	バクリタキセル	26	33	アセトアミノフェン	17
13	ジスチグミン	25	34	カルボプラチン	17
14	フロセミド	25	35	モルヒネ	17
15	ペバシズマブ	25	36	鉄剤	17
16	イリノテカン	24	37	フルオロウラシル	16
17	リネゾリド	24	38	ゲムシタピン	16
18	高カロリー輸液	24	39	ファモチジン	16
19	オキサリプラチン	23	40	カペシタピン	15
20	プロクロルペラジン	22	41	パニツムマブ	15
21	芍薬甘草湯	22	42	ロスバスタチン	15

※3年間で15件以上の報告のあったもの

※第一被疑薬として挙げられていた薬剤から抽出

以上)被疑薬は、ワルファリン93件、ロキソプロフェン48件、プレガバリン46件、酸化マグネシウム42件、スピロラクトン40件、テガフル・ギメラシル・オテラシル39件、オキシコドン38件、バンコマイシン34件、ランソプラゾール34件、シスプラチン33件、ジゴキシン32件であった。これらの薬剤のなかには、保険診療上のハイリスク薬に分類されないスピロラクトン

やランソプラゾール等の薬剤やスイッチ (over the counter: 以下, OTC) 薬化されたロキソプロフェン、ファモチジン、OTC薬で汎用されている酸化マグネシウムやアセトアミノフェンも含まれていることに注目したい。日常業務では、抗がん剤などのハイリスク薬に着目して薬学的ケアが行われがちだが、そうではない薬剤についても注意して介入していく必要があることを示唆している。

表5 報告件数の多い被疑薬と副作用（併用薬との副作用・相互作用を含む）

順位	被疑薬名	副作用名
1	ワルファリン	INR変動, 肝機能障害, 凝固能異常, 左眼充血(眼球出血), 出血, 皮下出血, 鼻出血
2	ロキソプロフェン	クレアチニン値上昇, リチウム中毒, 胃腸障害, 胃痛, 胃部不快感, 咳嗽, 肝機能障害, 急性腎不全, 胸やけ, 口角炎, 口内炎, 高カリウム血症, 消化管出血または潰瘍, 消化器症状, 心不全, 心窩部痛, 腎機能障害, 尿閉, 発疹, 浮腫, 腹痛, 喘息
3	プレガバリン	CK上昇, ほてり, めまい, ふらつき, 悪心・嘔気・嘔吐, 下肢浮腫, 肝機能障害, 起立困難, 歩行困難, 筋力低下, 傾眠, 倦怠感, 幻覚, 好中球減少, 構語障害, 視覚障害, 心不全, 振戦, 腎機能障害, 低血糖, 不随意運動, 浮腫, 複視, 眠気, 嗜眠
4	酸化マグネシウム	悪心・嘔気・嘔吐, 下痢, 血圧低下, 高カリウム血症, 高マグネシウム血症, 徐脈, 腎機能障害, 電解質異常
5	スピロラクトン	高カリウム血症, 女性化乳房, 腎機能障害, 低ナトリウム血症
6	テガフル・ギメラシル・オテラシル	クレアチニン値上昇, INR変動, 悪心・嘔気・嘔吐, 下痢, 角膜炎, 肝機能障害, 眼痛・結膜の充血・流涙, 吃逆, 血小板減少, 口内炎, 高アンモニア血症, 高カルシウム血症, 骨髄抑制, 手足症候群, 食欲不振, 腎機能障害, 低カリウム血症, 白血球減少, 白質性脳症疑い, 白癩, 皮膚障害
7	オキシコドン	INR変動, イレウス, めまい・ふらつき, 悪心・嘔気・嘔吐, 意識障害, 傾眠, 血管痛, 多幸症・眠気, 排尿障害, 発疹, 便秘, 眠気
8	バンコマイシン	クレアチニン値上昇, レッドネック症候群, 下痢, 肝機能障害, 急性腎不全, 腎機能障害, 白血球減少, 発疹, 汎白血球減少症
9	ランソプラゾール	下痢, 肝機能障害, 血小板減少, 好中球減少, 女性化乳房, 大腸炎(collagenous colitis), 発疹, 汎白血球減少症, 皮膚粘膜眼症候群, 腹部膨満感
10	シスプラチン	アレルギー, 悪心・嘔気・嘔吐, 胃部不快感, 過敏症, 吃逆, 血小板減少, 好中球減少, 腎機能障害, 聴覚障害, 低カルシウム血症, 低ナトリウム血症, 低マグネシウム血症, 末梢神経障害, 味覚障害
11	ジゴキシン	ジギタリス中毒, 悪心・嘔気・嘔吐, 徐脈, 食欲不振, 低カリウム血症
12	パクリタキセル	アルコール過敏症, 悪心・嘔気・嘔吐, 過敏症, 肝機能障害, 関節・筋肉痛, 血管外漏出, 倦怠感, 口内炎, 好中球減少, 紅潮, 骨髄抑制, 腸閉塞, 発疹, 浮腫, 便秘, 末梢神経障害, 味覚障害
13	ジスチグミン	コリン作動性クリーゼ, 悪心・嘔気・嘔吐, 下痢, 血清コリンエステラーゼ値低下, 徐脈, 唾液分泌過多
14	フロセミド	めまい, ふらつき, 血圧低下, 好酸球増加, 腎機能障害, 脱水, 低カリウム血症, 低ナトリウム血症, 尿酸値異常
15	ベバシズマブ	めまい, ふらつき, 血圧上昇, 血栓, 蛋白尿, 低カリウム血症, 鼻出血
16	イリノテカン	コリン作動性クリーゼ, コリン様症状, 悪心・嘔気・嘔吐, 下痢, 間質性肺炎, 好中球減少, 骨髄抑制, 低カリウム血症, 低ナトリウム血症, 発汗
17	リネゾリド	血小板減少, 低ナトリウム血症, 汎白血球減少症, 貧血
18	高カロリー輸液	INR変動, 肝機能障害, 高カリウム血症, 高カルシウム血症, カテーテル血流感染症, 高血糖, 腎機能障害, 低カリウム血症, 低リン血症, 低血糖, 発疹, 貧血, 不随意運動
19	オキサリプラチン	アレルギー, コリン作動性クリーゼ, 悪心・嘔気・嘔吐, 過敏症, 血管痛, 口内炎, 好中球減少, 絞扼感, 末梢神経障害
20	プロクロルペラジン	アカシジア, ジスキネジア, パーキンソニズム, めまい・ふらつき, 傾眠, 幻覚, 振戦, 錐体外路障害, 脱力感・振戦

*副作用名：報告者の表現を引用しているため添付文書上の表現と異なる（一部筆者修正）

表6 報告件数の多い被疑薬と薬学的ケアの種類・割合

順位	被疑薬名	報告件数	薬学的ケアの種類				
			中止 (%)	変更 (%)	減量 (%)	追加 (%)	その他 (%)
1	ワルファリン	93	49.5	9.7	25.8	7.5	6.3
2	ロキソプロフェン	48	22.9	54.2	2.1	12.5	30.4
3	プレガバリン	46	47.8	10.9	37.0	0.0	7.9
4	酸化マグネシウム	42	57.1	33.3	4.8	4.8	9.4
5	スピロラクトン	40	85.0	5.0	7.5	2.5	0.0
6	テガフル・ギメラシル・オテラシル	39	33.3	0.0	20.5	33.3	14.7
7	オキシコドン	38	10.5	21.1	31.6	26.3	2.6
8	バンコマイシン	34	41.2	23.5	17.6	0.0	10.3
9	ランソプラゾール	34	47.1	47.1	2.9	2.9	7.7
10	シスプラチン	33	15.2	6.1	15.2	48.5	20.7
11	ジゴキシン	32	68.8	0.0	18.8	3.1	4.3
12	パクリタキセル	26	7.7	7.7	3.8	69.2	8.4
13	ジスチグミン	25	84.0	4.0	12.0	0.0	0.0
14	フロセミド	25	36.0	16.0	8.0	36.0	8.0
15	ベバシズマブ	25	40.0	4.0	0.0	48.0	4.0
16	イリノテカン	24	12.5	16.7	8.3	58.3	8.3
17	リネゾリド	24	54.2	37.5	0.0	0.0	8.3
18	高カロリー輸液	24	16.7	50.0	20.8	12.5	5.4
19	オキサリプラチン	23	8.7	17.4	4.3	39.1	0.0
20	プロクロルペラジン	22	86.4	4.5	0.0	4.5	0.0

*中止・変更・減量・追加・その他：併用薬を含む薬学的ケアの内容

*薬学的ケアの種類：■ 50%以上 ■ 30%以上50%未満

表5には、報告件数の多い上位20薬剤の副作用の内訳を示した。この結果は、特定の副作用に着目するのではなく、添付文書上に記載された様々な副作用の可能性を想定しておく必要があることを示唆している。

表6には、報告件数の多い上位20薬剤の薬学的ケアの種類とその割合を示した。例えば、スピロラク톤の報告では85%が中止を選択、パクリタキセルの報告では69.2%が薬剤追加を選択している。特にがん治療では、化学療法を優先し副作用は対処薬を追加することで対応している現状が窺える。薬剤の特徴や患者の病態に合わせて薬学的ケアは異なり、中止の選択で対処できる薬剤もあれば、変更や減量、薬剤追加によって対処できる薬剤もあることが示された。重篤化回避の場面では、被疑薬を特定できても必ずしも中止の選択がよい判断だとは限らない。今回の分析結果から、疾患や使用目的の違いで薬学的ケアの選択は異なることを示してくれる。

まとめ

平成25～27年度の3年間に報告された重篤化回避報告を分析し、報告件数の多い副作用名と被疑薬を提示することができた。また、重篤化回避における薬学的ケアは、薬剤の中止や変更、減量、薬剤の追加のいずれかが選択され、回復や軽快の転帰となっていた。この度の分析結果が会員の皆様の日々の業務にご活用いただけたら幸いである。

引用文献

- 1) 小林道也, 笠原英城: プレアボイド未然回避報告の変遷と傾向—薬学的ケアを中心に—, 日本病院薬剤師会雑誌, **53**, 621-628 (2017).
- 2) 笠原英城: 平成27年度プレアボイド報告の概要, 日本病院薬剤師会雑誌, **53**, 109-112 (2017).
- 3) 舟越亮寛: 高齢者の多疾患・多剤処方における減薬による薬学的ケア, 日本病院薬剤師会雑誌, **52**, 874-876 (2016).