

重篤副作用疾患別対応マニュアルを活用した プレアボイド報告

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 舟越 亮寛 (亀田総合病院)

日頃会員の皆様方には、プレアボイド活動を積極的に報告いただき深謝申し上げます。今回のプレアボイド広場では、重篤副作用疾患別対応マニュアルを活用したプレアボイドを紹介致します。重篤副作用疾患別対応マニュアルは、2005～2010年に75疾患、2016年から改訂作業が行われ、2023年現在も新薬で新たな重篤副作用について新規作成が行われています¹⁾。重篤副作用疾患別対応マニュアルは、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものと、一般国民向けの情報提供資料の作成を開始し、一層の活用を推進するため関係学会等の協力を得ながら、最新の知見を踏まえた改訂・更新や新規作成をしたものです。

平成29年～令和3年に報告された重篤化回避事例である様式1で重篤副作用疾患別対応マニュアルを活用したプレアボイド報告が毎年数件報告されています。今回のプレアボイド広場では、実際に重篤副作用疾患別対応マニュアルをどのように活用されたかについて、アロプリノールによる薬剤性過敏症症候群、柴苓湯による肝機能障害を事例紹介します。

◆事例1

アロプリノールによる薬剤性過敏症症候群

【患者情報】

50歳代、男性

【既往歴】

高尿酸血症、常染色体優性多発性のう胞腎、不眠症、
高血圧症

【処方】

アロプリノール錠100 mg 1日3錠 1日3回毎食
後 (Day 1-58)

フェブキソスタット錠10 mg 1日1錠 1日1回朝
食後 (Day 72-)

【併用薬】

エスゾピクロン錠2 mg 1日1錠 1日1回1回1
錠、1日1回就寝前 (Day 1以前1年前から)

トルパブタン錠30 mg 1日4錠 1日2回朝夕食後
(朝90 mg, 夕30 mg)

1回1本、(Day 1以前1年前から)

オルメサルタン メドキシミル錠10 mg 1日1錠
1日1回朝食後

(Day 1以前1年前から)

【臨床経過と薬剤師の対応】

当院腎臓内科に通院している多発性のう胞腎の患者。
腎臓内科外来受診前に薬剤師面談で相談を受けた。尿酸
値高いためアロプリノール服用が開始、Day 5頃より皮
膚搔痒感を感じていたが眠れない、集中できないなどの

生活の支障はなかったため気にしていなかった。Day
56頃より皮膚搔痒感の増悪や腫脹を認め、翌日 (Day
57) も症状改善はみられず、Day 58には発熱を認めた
ため受診した。外来診療前に薬剤師が患者の訴えを聴き
取り、遅発性の薬剤関連の副作用を疑った。「重篤副作
用疾患別対応マニュアル：薬剤性過敏症症候群²⁾」のア
ロプリノール錠による薬剤性過敏症症候群の可能性を考
えた。

薬剤師面談後の医師の外来受診時に情報提供し、内服
薬の中止と生化学検査の提案を行い、医師は薬剤師の提
案を受け入れ生化学検査を実施した。白血球22,800
/μL (好中球52.5%, リンパ球4.5%, 単球3.5%, 好酸
球23.5%, 好塩基球0.0%), アスパラギン酸-アミノト
ランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase: 以下,
AST) 99 U/L, アラニンアミノトランスフェラーゼ
(alanine aminotransferase: 以下, ALT) 180 U/L, γ-
グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-glutamyl-trans-
peptidase: 以下, γ-GTP) 490 U/L, 乳酸脱水素酵素
(lactate dehydrogenase: LDH) 577 U/L, Amy 83 U/L,
C反応性蛋白 (C-reactive protein: CRP) 5.0 mg/dLに
より入院、薬剤の内服を中止し、プレドニゾロン40
mg/日の内服で軽快しDay 72に退院時高尿酸血症治療
は薬剤師が中止されていたアロプリノール錠からフェブ
キソスタット錠へ薬剤変更の提案し、医師が受け入れ処
方された。ほかの治療薬も退院時再開し、その後の外来
受診においても再燃はない。

【アウトカム】

外来診療前に薬剤師が患者の相談、症状より被疑薬の中止並びに生化学検査を提案し、薬剤性過敏症症候群による肝機能障害、中枢神経障害の重篤化、回復後の原疾患治療継続のための高尿酸血症治療薬の処方変更を提案することができた。

【委員のコメント】

薬剤性過敏症症候群は、重症の薬疹であり、高熱（38℃以上）を伴って、全身に赤い斑点がみられ、さらに全身のリンパ節（首、わきの下、股の付け根など）がはれたり、肝機能障害など、血液検査値の異常がみられたりします。通常の薬疹とは異なり、原因医薬品の投与後すぐには発症せずに2週間以上経ってから発症することが多く、また原因医薬品を中止した後も何週間も続き、軽快するまで1ヵ月以上の経過を要することがしばしば認められます。薬剤性過敏症症候群の発生頻度は、原因医薬品を使用している1,000人～1万人に1人と推定されていますが、原因と考えられる医薬品は比較的限られており、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、ゾニサミド、アロプリノール、サラゾスルファピリジン、ジアフェニルスルホン、メキシレチン、ミノサイクリンなどがあります。

アロプリノールは副作用として皮疹が知られていますが、この事例のように比較的遅くに症状がでた際、患者の自覚症状並びに体温などから薬剤性過敏症症候群を疑うことも必要です。さらにアロプリノールは薬剤性肝障害も知られていることから、肝機能のみでなく白血球等の検査値も把握しての薬剤性過敏症症候群の疑いに至りました。重篤副作用には患者の自覚症状が同じような症状も多く、因果推論評価については客観的指標もあわせて評価することが重要です。

なお、本事例のように単に中止ではなく、薬剤性過敏症症候群のリスクの少ない同種同効薬を退院までに選定し、原疾患等の治療を継続することもあわせて検討することは薬剤師の積極的な関与が求められています。

◆事例2

柴苓湯による肝機能障害

【患者情報】

50歳代、男性

【既往歴】

右肺扁平上皮がん(cT4aN3M1)、免疫関連有害事象(以下、irAEs)による甲状腺機能低下症、慢性硬膜下水腫

【処方】

柴苓湯 2021年6月11～27日間

【併用薬】

デノタス®チュアブル 1回2錠 1日1回朝食後
 フェブキソスタット錠20mg 1回1錠 1日1回朝食後
 アムロジピン錠5mg 1回1錠 1日1回朝食後
 レボチロキシナトリウム水和物錠75μg 1回1錠 1日1回朝食後

【臨床経過と薬剤師の対応】

X年よりカルボプラチン+ナブパクリタキセル+ペムブロリズマブ併用療法4コース終了し、その後ペムブロリズマブ維持療法を継続していた。

X+2年6月25日に倦怠感と体調不良を自覚し予定外受診。採血にてAST 278 U/L, ALT 275 U/L, 総ビリルビン (total bilirubin: 以下, T-Bil) 1.6 mg/dLと肝機能障害が指摘された。ペムブロリズマブによるirAEsも疑われたため緊急入院が推奨されたが患者都合により当日緊急入院は難しく、肝庇護薬を処方され当日は帰宅。7月1日に精査・加療目的で入院となった。

入院時の採血ではAST 259 U/L, ALT 264 U/L, T-Bil 1.4 mg/dLとほぼ横ばいであった。病棟薬剤師が入院時の持参薬確認を行った際、慢性硬膜下水腫の治療目的で他院より継続内服していた五苓散が6月11日から柴苓湯に変更されていることを発見した。病棟薬剤師は「重篤副作用疾患別対応マニュアル：肝機能障害」³⁾より柴苓湯による肝機能障害は漢方薬のなかで第2位(2004～2013年で69件)と報告されている、また薬剤性肝障害の好発時期は2～6週間程度と報告されている、柴苓湯が肝機能障害の被疑薬である可能性を医師へ情報提供と中止提案し、入院後より柴苓湯は中止となった。

柴苓湯中止後、肝庇護薬内服継続のみにてASL, ALT低下傾向となり、7月14日にはAST 58 U/L, ALT 92 U/Lに改善し、7月15日に退院となった。

【アウトカム】

持参薬の変更と臨床検査値の挙動を評価し、重篤副作用疾患別対応マニュアルを活用したことで早期に肝機能障害に気が付き、医師に投与中止の提案を行ったことで、重篤化を回避することができた。

【委員のコメント】

薬物性肝障害(肝細胞障害型薬物性肝障害, 胆汁うっ滞型薬物性肝障害, 混合型薬物性肝障害, 急性肝不全, 薬物起因のほかの肝疾患)は、肝障害の表現型としては、肝細胞障害が主体でAST, ALTの上昇が特徴的な「肝細胞障害型」、ビリルビン値やアルカリフォスファターゼ(alkaline phosphatase: ALP), γ-GTPなど胆道系酵素

が上昇する「胆汁うっ滞型」、両者の特徴をもつ「混合型」に、従来から分類されてきた。肝細胞障害型が持続すると、引き続いて胆道系酵素とビリルビンが上昇するので、肝障害の発見が遅くなると「混合型」と診断される場合もあります。起因薬投与開始から症状出現（発症）までの期間についての注意点として、発症機序によっては、1回の内服で発症したり、2年以上の継続投与した後に発症したりする症例もあります。このため服薬期間の長短で、薬物性ではないと判断することはできません。薬物性肝障害の発症機序からみた開始から発症までの期間の特徴として、特異体質性のうちアレルギー性の場合には、投与薬物に対してアレルギーをすでに獲得している場合には1回の投与で発症することがある。しかし、初めての薬物では、投与開始後にアレルギーを獲得し、その結果発症するため、肝機能異常が出現するまでに、2～6週の期間を要する場合があります。

この事例のようにペムプロリズマブによるirAEsでの肝機能障害も検討されますし、「免疫チェックポイント阻害薬（以下、ICI）による免疫関連有害事象対策マニュアル」の活用もペムプロリズマブをはじめとするPD-1/PD-L1阻害薬による肝障害はCTLA-4阻害薬より頻度が低く、1～2%程度である。ICIを2剤併用（イピリムマブ＋ニボルマブ）したり、ICIとほかの化学療法薬と併用したりすると、薬物性肝障害の頻度は上昇する。さらに、肝以外のirAEsが出現した患者では、薬物性肝障害の頻度も高いことが知られている。肝障害のパターンは肝細胞障害型が多く、柴苓湯も肝細胞障害型が80%、胆汁うっ滞型が20%の報告があり、まさに服用開始時期との因果関係を評価することが重要なポイントかと思われます。

おわりに

従来のプレアボイド活動は医薬品の添付文書やインタビューフォームからの被疑薬の評価することに重点が置

かれてきましたが、現在は従来型に加えて、リスク管理計画の通り、未知の副作用等である潜在されたりリスクや重要な不足情報として特定の背景を有する患者群に使用された場合の副作用にも目を向けたいうえで、因果関係評価には症候性の症状としての評価、医学的妥当性判断も考慮するにあたり、診療ガイドライン等も参考にする時代になりました。

副作用は、原疾患とは異なる臓器で発生することがあり得ること、重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあることなどから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがあります。

今回の事例を参考に重篤副作用疾患別対応マニュアルも1つの情報源として活用⁴⁾したプレアボイドの報告にもご協力いただければと思います。

引用文献

- 1) 医薬品医療機器総合機構：重篤副作用疾患別対応マニュアル（医療関係者向け）。
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/manuals-for-hc-pro/0001.html>, 2023年7月1日参照
- 2) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル, 薬剤性過敏症症候群, 平成19年6月（令和4年2月時点修正）。
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a09.pdf>, 2023年7月1日参照
- 3) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル, 薬物性肝障害（肝細胞障害型薬物性肝障害, 胆汁うっ滞型薬物性肝障害, 混合型薬物性肝障害, 急性肝不全, 薬物起因の他の肝疾患）, 平成20年4月（令和元年9月改定）。
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i01_r01.pdf, 2023年7月1日参照
- 4) 医薬品医療機器総合機構：令和4年度医療機関等における医薬品安全性情報の入手・伝達・活用状況に関する調査結果。
<https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0010.html>, 2023年7月1日参照

本号掲載広告社一覧

2023年Vol.59 No.9

表紙

住友ファーマ（ロナセンテープ/ラツァダ錠）……………表紙2

記事中

マルホ（ラビフォート）…………… P. 1004
扶桑薬品工業（ミオテクター冠血管注）…………… P. 1004