

検査値を手がかりとしたフレアボイド事例

医薬情報委員会フレアボイド報告評価小委員会

担当委員 横山威一郎 (千葉大学医学部附属病院薬剤部)

検査値は、薬物治療の有効性、安全性の確保を図るための重要な指標です。平成23年度フレアボイド報告の優良事例報告発見の端緒は検査値が28%と最も高い割合を占めており、数値化された正常値と異常値が明確な検査値を基に副作用を回避する取組みが広く実践されていることが関係していると考えられます。

検査値の確認が必要な場面としては、(1)薬剤投与妥当性の判断、(2)用法用量の正確性の判断、(3)投与開始以降の有効性、安全性の確認、(4)投与継続に当たって必要な検査オーダーがない場合の確認、などが挙げられます。

(1)は、添付文書の警告・禁忌等が判断材料となります。本邦に存在する約18,000品目の医療用医薬品の禁忌（警告、原則禁忌含む）を網羅的に調査した報告によると、医療用医薬品には54,483件の禁忌があり、そのうち検査値関連の禁忌は5,109件と報告しています¹⁾。これらの禁忌は、まず薬剤の投与前に確認し、投与終了まで継続的に確認する必要があります。

(2)は、腎機能に応じた投与量の調節などが挙げられます。投与開始以降は有効性、安全性確保のための検査値モニタリング (3) が必要となり、モニタリングすべき検査が行われていない場合は医師に検査オーダーを依頼 (4) する必要があります。ベンズブロマロンやデノスマブのように定期的な検査が警告に義務付けられている薬剤もあります。

今回のフレアボイド広場では、検査値を手がかりとしてフレアボイド事例につながった事例を紹介します。

◆事例 1

薬剤師のアプローチ：

グリチルリチンによる低カリウム血症の重篤化を回避し、肝障害を制御しながらゲフィチニブ錠を継続投与できた事例

回避した不利益：

低カリウム血症の重篤化、ゲフィチニブ錠の中断、減量
患者情報：66歳、女性

肝機能障害（－）、腎機能障害（－）、副作用歴（肝機能障害：ゲフィチニブ錠）、アレルギー歴（－）

原疾患：

非小細胞肺癌（epidermal growth factor receptor (EGFR) 変異陽性）

合併症：なし

処方情報：なし

臨床経過：

2/13 以前1年間に渡りゲフィチニブ錠を投与していた時期があり、肝障害が発現したためウルソデオキシコール酸錠を併用したが改善せず、グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・DL-メチオニン配合錠（以下、経口グリチルリチン製剤）を併用し肝機能の増悪を抑えながらゲフィチニブ錠を4日に1回服用まで減量しゲ

フィチニブ錠を継続していた。その後減量の影響のため病勢が増悪し抗がん薬による化学療法に移行し、複数のレジメンで病勢増悪と判定された経緯がある患者にゲフィチニブ錠の再開が可能かどうか、また経口グリチルリチン製剤を当初より最大用量で併用したいと医師より相談があった。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）18U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）7U/L、乳酸脱水素酵素（以下、LDH）209U/L、K 4.6mmol/L、血圧104/66（入院時）

【薬剤師】

発熱、掻痒感、好酸球増多を認めない肝障害であったため再投与可能であること、経口グリチルリチン製剤は9錠/日まで投与可能なことを医師に情報提供した。

2/15 ゲフィチニブ錠250mg隔日服用で開始。肝障害予防として経口グリチルリチン製剤9錠/日併用。

2/22 AST 38U/L、ALT 16U/L、LDH 335U/L、K 3.5mmol/L、血圧127/68
肝逸脱酵素上昇、カリウム値低下、収縮期血圧上昇。



【薬剤師】

カリウム低下傾向だが、四肢の脱力、食思不振等の自覚症状は認めないため、次の検査予定があることを確認し、経過観察とした。

2/24 AST 29U/L, ALT 14U/L, LDH 260U/L,
K 3.2mmol/L, 血圧137/72
肝逸脱酵素改善傾向、カリウム値さらに低下、
収縮期血圧さらに上昇。

【薬剤師】

経口グリチルリチン製剤による低カリウム血症および血圧上昇が疑われることを医師に報告。医師よりゲフィチニブ錠の効果が認められており、肝機能の制御は前回効果が認められた経口グリチルリチン製剤を継続したい意向とのことで、スピロラクトン錠100mg/日併用を提案、夕方より開始となった。低カリウム血症に伴う自覚症状は認めない。

経口グリチルリチン製剤中止の場合はスピロラクトン錠50mg/日で提案予定だったが、経口グリチルリチン製剤継続のため100mg/日とした。

週明けにカリウム値改善していない場合は経口グリチルリチン製剤の減量または中止を考慮することとなった。

2/27 AST 20U/L, ALT 10U/L, LDH 237U/L,
K 3.9mmol/L, 血圧127/72
肝逸脱酵素改善傾向、カリウム値改善傾向、血
圧改善傾向。

3/1 AST 20U/L, ALT 11U/L, LDH 237U/L,
K 4.2mmol/L, 血圧122/70

【薬剤師】

退院が近いので、スピロラクトン錠の減量（50mg/日）について医師と協議した。カリウム値や内分泌性副作用を経過観察し、必要に応じて減量することとなった。また、ゲフィチニブ錠の肝障害はしばしば一過性であり、肝機能が落ち着いている場合、経口グリチルリチン製剤の減量または中止、さらにゲフィチニブ錠の連日投与への増量も肝機能を確認しながら可能なことを医師に情報提供した。

3/2 退院
その後外来にて経口グリチルリチン製剤6錠/日、スピロラクトン錠50mg/日に減量、肝機能を保ちながらゲフィチニブ錠隔日投与にて継続されている。

《薬剤師のケア》

経口グリチルリチン製剤によるカリウム値低下に迅速に対応し、ゲフィチニブ錠および経口グリチルリチン製剤の継続投与に寄与することができた事例です。

以前ゲフィチニブ錠で発現した肝障害は、発熱、搔痒感、好酸球増多などのアレルギー性が示唆される症状は認められなかったため、非アレルギー性中毒性肝障害と判断しています。本来、副作用被偽薬は再投与しませんが、この患者はすでに代用できる治療法がなく、さらに非アレルギー性と判断されたことから慎重に経過観察することで再投与可能と判断しています。

グリチルリチンによる低カリウム血症への対応

グリチルリチンによる低カリウム血症は、グリチルリチンの代謝産物である、グリチルレチン酸により11β-hydroxysteroid dehydrogenase2の活性が抑制され、過剰となったコルチゾールがミネラルコルチコイド受容体を介して、ミネラルコルチコイド作用を発揮することにより生じます。

通常、グリチルリチンによる低カリウム血症が疑われた場合は、被疑薬を中止し、場合によって抗アルドステロン薬を投与します。ゲフィチニブ錠をこれ以上減量することなく、また経口グリチルリチン製剤を継続したいとする医師の意向があるため、今回はグリチルリチンのミネラルコルチコイド作用にまさに拮抗する抗アルドステロン薬であるスピロラクトンを併用する判断をしています。グリチルリチンの低カリウム血症にスピロラクトンを用いる場合は通常用量（50mg/日）でよいとされていますが、今回の事例では経口グリチルリチン製剤を継続しているため100mg/日で様子を見るという判断をしています。低カリウム血症患者への経口グリチルリチン製剤の投与は禁忌に該当するため、3日後のカリウム値によって経口グリチルリチン製剤の継続について判断することとしています。

ゲフィチニブによる一過性肝障害

ゲフィチニブは高率に肝障害を起こしますが、多くは一過性であるとされています。トランスアミナーゼの上昇は、その多くは肝細胞からの逸脱酵素による一過性の上昇であり、継続投与しても正常値に服することが多いといわれています²⁾。今回の事例では、トランスアミナーゼが正常値に復した場合、経口グリチルリチン製剤およびスピロラクトン錠をいったん中止して様子を見ることや、ゲフィチニブ錠を連日投与に増量することも考慮できることを医師に情報提供しています。

◆事例2

薬剤師のアプローチ：

シスプラチン（以下、CDDP）による低マグネシウム



血症の重篤化を回避し、治療計画を完遂した事例
回避した不利益：低マグネシウム血症の重篤化
患者情報：32歳，男性

肝機能障害（－），腎機能障害（－），副作用歴（－），アレルギー歴（－）

原疾患：浸潤性胸腺腫，胸膜播種

合併症：なし

処方情報：なし

臨床経過：

9/8 胸腺摘除術後，カルボプラチン＋パクリタキセル療法でショック症状を呈し，ADOC療法（CDDP＋ドキシソルビシン塩酸塩＋シクロホスファミド水和物＋ビンクリスチン硫酸塩）に変更し6コース施行した。その後CDDP＋ドセタキセル水和物療法2コース施行後の評価で病勢増悪と判断された。

左胸腔内残存腫瘍摘出術施行予定となり，術前に腫瘍縮小目的の化学療法（CDDP＋アムルピシン（以下，AMR）2コース）施行予定となった。CDDPを含むレジメンを繰り返し投与しており（現在までの総投与量は $370\text{mg}/\text{m}^2$ ），再度CDDPを含むレジメンの投与に当たり腎臓への負担が心配だが投与可能かどうか医師より相談があった。

【薬剤師】

患者面談を行った。耳鳴りは以前より年に1，2度自覚することがあるが，その他聴覚障害なし。稀に手が震えるようなことがあるが，普段はしびれ等の自覚症状なし。CDDPの蓄積による腎障害，神経障害の発現率について医師に情報提供した。十分な予防と慎重に経過を観察していくことで投与する方向で医師と協議した。

Mg $1.2\text{mg}/\text{dL}$ （入院時）

9/9

【薬剤師】

CDDPによる低マグネシウム血症が疑われた。ほかの電解質は異常なし。腎障害，神経障害予防のため，マグネシウムの補充の必要性について医師と協議した。

9/12 CDDP＋AMR投与開始。あわせて，硫酸マグネシウム注 $10\text{mEq}/\text{日} \times 3$ 日間も投与。

2コース施行した。マグネシウム値は $1.9\text{mg}/\text{dL}$ まで回復した。腎障害，神経障害の発現なし。その後予定通り手術が施行された。

《薬剤師のケア》

低マグネシウム血症の重篤化を回避することで，腎障害，神経障害を発現させずに治療計画の完遂に寄与でき

た事例です。

CDDPによる腎障害をマグネシウムで予防する

CDDPによる腎障害は，最高血中濃度に相関し，蓄積性があることが知られており³⁾，低マグネシウム血症を伴うことが多い（CDDP投与を受けた患者の40～90％に認められる）とする報告があります⁴⁾。

マグネシウム補充群が非補充群と比較して近位尿細管障害が軽度であったとする報告があります⁵⁾。CDDP使用症例に対するマグネシウムの腎保護作用を二重盲検ランダム化第Ⅱ相試験で評価している報告によると，マグネシウム投与群で有意に腎保護作用が認められたと報告しています⁶⁾。今回の事例では，マグネシウムを補充することで低マグネシウム血症の重篤化を回避するとともに，腎保護作用を期待しています。

CDDPによる神経障害の発現は総投与量に起因する

CDDPによる神経障害は，その発現を左右する要因として総投与量が挙げられます。神経障害の発現率は，総投与量が $320\text{mg}/\text{m}^2$ 未満では7.1％（14例中1例）であるのに対し， $320\text{mg}/\text{m}^2$ 以上では61.5％（13例中8例）とする報告があります⁷⁾。ほかの多くの報告においても，総投与量が $300\sim 400\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると発現頻度が高くなるとされています。

神経障害は確立された治療法はなく，不可逆的な事例も多いです。神経障害の重症度は総投与量と相関が乏しいとする報告⁷⁾もあり，重篤かつ不可逆性の神経障害が突然発現する可能性もあります。そのため，発現を予防することが重要になります。

神経障害の機序は確定的なものはありませんが，低マグネシウム血症との関連⁸⁾，ATPase阻害，核酸代謝への影響による脊髄後根神経節細胞の障害の可能性などが報告されています。

胸腺腫への効果が期待できる化学療法は限られており，この事例ではCDDPを含む複数のレジメンが投与され，すでにCDDPの総投与量が $370\text{mg}/\text{m}^2$ でした。神経障害に起因するものか不明ですが手の震えを自覚しており，神経障害発現のリスクを少しでも低下させるため，マグネシウムの補充を行いながら治療計画を完遂しました。

◆事例3

薬剤師のアプローチ：

ロキソプロフェンナトリウムによる急性腎障害を早期に発見し腎機能回復に至った事例
回避した不利益：腎障害の重篤化



患者情報：54歳，女性

肝機能障害（－），腎機能障害（－），副作用歴（－），アレルギー歴（－）

原疾患：不安定狭心症

合併症：高血圧症，糖尿病，脂質異常症

処方情報：

ニフェジピン徐放錠 40mg/日

インスリン アスパルト 21単位/日

インスリン デテムル 8単位/日

ロスバスタチンカルシウム錠 5mg/日

テプレノンカプセル 150mg/日

臨床経過：

12/13 術前精査のため入院。入院後，下肢痛に対してロキソプロフェンナトリウム水和物180mg/日処方。

血清クレアチニン（以下，Scr）1.05mg/dL（入院時）

12/14

【薬剤師】

患者より尿が出ていない気がする」と申告あり，医師に報告し，Scr測定を依頼した。バイタルサインに著変はなく，自覚症状も認めなかった。

その後の検査結果で，Scr 2.07mg/dLと急上昇。

ロキソプロフェンナトリウムによる急性腎障害が疑われた。

ロキソプロフェンナトリウム中止とし，輸液，利尿薬投与を行うも利尿は認めなかった。

12/15 Scr 3.65mg/dL

体重増加を認め，血液透析を施行した。

その後より利尿がつき始めた。

12/21 Scr 1.25mg/dL

腎機能，尿量安定。

下肢痛に対してcyclooxygenase（以下，COX）-2選択的阻害薬の使用について医師より相談あり

【薬剤師】

COX-2選択的阻害薬は，腎障害については非選択的の非ステロイド性消炎鎮痛剤（以下，NSAIDs）と同等のリスクがあるとする報告があるため，現時点では避けておいたほうが無難と思われることを進言し，医師との協議の結果，アセトアミノフェンで対応することとなった。

《薬剤師のケア》

患者面談によりNSAIDsによる急性腎障害を疑い医師に検査オーダーを依頼し，早期に腎障害を回避した事例です。

急性腎障害は，原因と考えられる薬剤を使用して数時間以内に発症することもあります。早期に認められる症状は，乏尿・無尿，浮腫，倦怠感等があります。

COX-2選択的阻害薬は，従来のNSAIDsと同等の鎮痛作用を発揮しながら，胃腸障害の頻度が低いことが大規模臨床試験などでそのエビデンスが示されています。腎障害について非選択的NSAIDsと比較してCOX-2選択的阻害薬ではその発現が少なくなる可能性が期待されましたが，COXの選択の有無は急性腎障害発症には影響を示さないとする報告があります⁹⁾。一方で，COX-2選択的阻害薬のほうが急性腎障害のリスクが低くなるとする報告¹⁰⁾もありますが，COXの選択の有無にかかわらず十分な注意が必要です。

特に，体液の減少（高齢者，脱水，発熱，嘔吐），有効循環血漿量の減少（肝硬変，ネフローゼ症候群），心拍出量の低下（心不全，不整脈），基礎疾患（高血圧症，糖尿病，慢性腎臓病（CKD））などに伴って腎血流が低下している状態や，利尿薬，アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，アンジオテンシンⅡ拮抗薬（ARB），造影剤などの併用例ではNSAIDsによる腎障害のリスクを増大させるため注意が必要です。今回の事例は合併症に高血圧症，糖尿病が存在しています。

この患者に対するCOX-2選択的阻害薬の使用は，前述のことから避けるべきと判断しています。Gutthannら¹¹⁾の調査ではNSAIDsを内服している人が急性腎障害を発症して入院する確率は内服していない人の4倍と高率であったとしています。経過観察や検査値の確認を行うことができない外来患者への服薬指導では特に注意が必要です。NSAIDsはスイッチ一般用医薬品（OTC）として市販されているため，ドラッグストアにおける服薬指導も極めて重要な位置づけとして考えられます。

おわりに

事例1，2では検査値のモニタリングによって副作用の重篤化を回避した事例を紹介しましたが，事例3では必要と考えられる検査オーダーを依頼し検査結果を基に副作用の重篤化を回避した事例となります。必要と考えられる検査オーダーがない場合，必要な検査の実施を提案することも薬剤師の重要な役割です。「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」の医政局長通知（平成22年4月30日 医政発0430第1号）では，薬剤師が行うべき業務の具体例の1つとして，検査のオーダーについて医師等と協働して実施することを挙げています。

検査値を活用していくためには，薬剤ごとに変動する



可能性のある検査項目を把握しておくことが重要ですが、もう1つの着眼点として、検査項目ごとに変動する要因(薬剤の種類, 病態の変化, 生理機能の変化, 手術, 検査など)を把握しておくことも重要です。

引用文献

- 1) 橋本杏里, 横山威一郎ほか: 医薬品と臨床検査値との禁忌データベースの開発と評価, 日本医療薬学会年会講演要旨集, suppl. 1, 409 (2012).
- 2) 良元章浩ほか: ゲフィチニブによる一過性肝障害, 日本呼吸器学会雑誌, **42**, 56-61 (2004).
- 3) S. Osano *et al.*: Long-term effects of chemotherapy in patients with testicular cancer, *J. Clin. Oncol*, **10**, 574-579 (1992).
- 4) H. Lajer, G. Daugaard: Cisplatin and hypomagnesemia, *Cancer Treat. Rev*, **25**, 47-58 (1999).
- 5) J.C. Willox *et al.*: Effects of magnesium Supplementation in testicular cancer patients receiving cisplatin: a randomized trial, *Br. J. Cancer*, **54**, 19-23 (1986).
- 6) L. Bodnar *et al.*: Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer after cisplatin and paclitaxel chemotherapy: A randomized phase II study, *Eur J Cancer*, **44**, 2608-2614 (2008).
- 7) 村田道大ほか: Cisplatinによる末梢神経障害—肺癌症例での検討—, 癌と化学療法, **16**, 2283-2288 (1989).
- 8) W.T. Stephen *et al.*: Cisplatin neuropathy, *Cancer*, **54**, 1269-1275 (1984).
- 9) M.A. Perazella *et al.*: Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: A pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Am J Med*, **111**, 64-67 (2001).
- 10) P. Jean *et al.*: Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury, *Harmacoepidemiology and drug safety*, **18**, 923-931 (2009).
- 11) S.P. Gutthann *et al.*: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure, *Arch Intern Med*, **156**, 2433-2439 (1996).