

プレアボイド事例から学ぶ、医薬品情報の「使い方」

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 内田 仁樹（横浜総合病院薬剤部）

会員の皆様方には、ご多忙の折にもかかわらず、日々プレアボイド報告にご協力いただき、心より感謝申し上げます。薬剤師は医薬品情報を通じて薬物治療の安全性向上に深く関与しています。次々と登場する新薬や複雑な薬物治療に対し、電子添文やインタビューフォーム、各種ガイドライン等の三次資料情報を的確に収集、評価し、活用しなければなりません¹。このような場面で重要なのが、得た情報を評価し、個々の患者に適用する能力です。これは単に情報を検索・伝達することから一歩進み、医薬品情報と患者個々の背景、検査値、臨床経過などを総合的に評価し、患者に適用する技能を指します。この情報の活用は、添付文書に記載された規定を患者個々に正確に適用する基本的な責務から、検査値や患者の訴えといった複数の情報を統合して評価する応用力、さらには添付文書に明確な記載がない、あるいは具体的な解決策が示されていない事象に対して薬学的知識や文献を駆使して対応する推論能力まで、その実践は多岐にわたります。

そこで、本稿では、この医薬品情報の評価、提供により副作用の重篤化回避に貢献したプレアボイド事例を3例提示し、その介入のポイントとエビデンス活用の視点について考察致します。

（注：下記事例は、過去の報告事例を一部改変し記載しています。）

事例 1

薬物治療効果の向上（様式3）

電子添文、適正使用ガイドの「減量基準」を遵守し、発熱性好中球減少症（febrile neutropenia：以下、FN）の再発を回避した1例。

【患者背景】

70代男性、前立腺がんに対し、カバジタキセルによる化学療法を施行中。

【経過】

7クール目（25 mg/m²）施行後、FNを発症し、入院治療を要した。退院後、8クール目のレジメンが提出されたが、薬剤師が鑑査したところ、減量されていない（7クール目と同量の25 mg/m²）ことが判明した。

【薬剤師の介入とアウトカム】

医師のオーダーに対し、薬剤師はカバジタキセルの電子添文と適正使用ガイドを確認。「Grade 3以上のFNが発現した場合は、投与量を20 mg/m²に減量する」と明確に規定されていることを確認し医師へ情報提供を行った。提案は受け入れられ、8クール目は規定通り20 mg/m²へ減量して投与となった。その結果、患者は8クール目以降、FNを再発することなく化学療法を継続することができている。

【コメント】

電子添文に記載された用法・用量、相互作用、副作用

情報を遵守することは、医薬品の適正使用における大前提であり、薬剤師の最も重要な責務です。

電子添文などの三次資料から得た情報を評価、提供することの第一歩は、記載された用法・用量調節基準、重要な基本的注意などに関する規定を、患者個々に正確に外挿することにあります。カバジタキセルは、その承認の根拠となった国内第I相臨床試験および国際共同第III相臨床試験（TROPIC試験）において、FNがそれぞれ54.5%（25 mg/m²群）、7.5%の頻度で報告されていましたが^{2,3}、本邦では2014年の市販開始直後からわずか3カ月で、死亡例5例を含む28例（投与208例中）の重篤なFNが報告されました。これを受け、行政は同年12月にFNに関する記載を補う添付文書改訂（使用上の注意の改訂）を指示し、「Grade 3以上のFNが発現した場合は、投与量を1段階減量（25 mg/m²→20 mg/m²）する」という減量基準の徹底と、FNの管理という点から、「G-CSF製剤の一次予防」を求める適正使用情報や医薬品医療機器等安全性情報が発出されました^{4~7}。本症例では、減量基準の遵守に加え、ガイドラインに基づいた予防策（G-CSF製剤の併用）についても考慮しうる事例であったと考えられます。

今回の介入は単なるオーダーチェックに見えるかもしれませんのが、遵守すべき減量基準を患者個々に正確に外挿し、FNという重篤な副作用の再発を回避した点で極

めて重要な介入です。本事例に限らず、日頃から添付文書改訂情報や行政当局が発する適正使用情報などにも常にアンテナを張り、収集した情報を評価、活用することこそが、医薬品適正使用に不可欠であると言えます。

事例2

副作用重篤化回避（様式1）

患者面談情報と医薬品情報を統合評価し、副作用の重篤化を回避した事例。

【患者背景】

50代女性、直腸がん。BEV（ベバシズマブ）+FTD/TPI（トリフルリジン・チピラシル）療法を施行中。

【経過】

BEV投与予定日の検査にて、尿蛋白/クレアチニン比（urine protein to creatinine ratio：以下、UPCR）は1.52 g/gCrであった。これは適正使用ガイドに記載の休薬基準（UPCR 2.0以上または3.5以上）には該当せず、数値上は投与可と判断できる状態であった。

【薬剤師の介入とアウトカム】

薬剤師は、UPCRの数値のみで投与可と機械的に判断せず、患者面談時に得られた患者の体重増加、下肢浮腫、倦怠感という訴えと、各種検査結果から得られたGrade 3の血小板減少、lactate dehydrogenase (LDH) 上昇、hemoglobin (Hb) 低下、尿潜血という検査値の異常を確認した。これらの所見を総合的に評価し、BEVによる副作用である血栓性微小血管症（thrombotic microangiopathy：以下、TMA）を強く疑った。その他の要因として血小板減少は併用薬トリフルリジン・チピラシルによる骨髄抑制の可能性についても検討を行い、主要な臨床試験（RE COURSE試験）のデータを参照、「G3以上の血小板減少の発現頻度は4%程度と低い」という情報を確認し、BEVによるTMAが疑われる医師に報告。BEVの中止とTMAの確定診断に必要なハプトグロビンの追加検査を提案した。結果、TMAの早期診断・対応につながり、重篤化を回避した。

【コメント】

医薬品情報を個々の患者に適用（外挿）する際は、検査値などの客観的情報や、患者インタビューから得られる主観的情報（訴え）も併せて評価することが極めて重要です。本事例では適正使用ガイド上の休薬基準（UPCR 2.0以上）には該当していませんでしたが⁸、薬剤師は患者の訴え（患者面談情報）を見逃さず、検査値の情報を併せて評価しBEVによる重篤な副作用であるTMAを想起しました。TMAはBEVのRMP（医薬品リスク管理計画）においても「重要な特定されたリスク」として挙がって

いる副作用です。添付文書上は、「重大な副作用」として記載されていますが、その発現頻度は頻度不明とされており、常に鑑別に挙げなければ見逃される可能性があります^{9,10}。このように、適正使用ガイドの基準などといった単一の情報のみで機械的に判断せず、RMPや電子添文、インタビューフォームなど他の安全性に関する三次資料や併用薬の副作用プロファイルも併せて確認し、副作用の徵候を多角的に評価する視点が重要です。本事例は、患者の主観的情報とBEVおよび併用薬FTD/TPIの副作用プロファイル（医薬品情報）¹¹を統合して評価した高度な臨床的評価と言えます。

事例3

副作用重篤化回避（様式1）

電子添文に記載がない相互作用へ対応した1例。

【患者背景】

70代男性、悪性黒色腫。既往の心房細動に対しワルファリン2mgとブコロームを服用中。

【経過】

CP療法（パクリタキセル+カルボプラチニン）開始後、PT-INRが2.55から3.61へと延長した。パクリタキセルとワルファリンの添付文書上、明確な相互作用の記載はなかった。

【薬剤師の介入とアウトカム】

薬剤師は、両剤の薬物動態に着目し、①パクリタキセルとワルファリンが共に血漿アルブミンとの蛋白結合率が極めて高い(>98%)こと、②併用薬ブコロームがワルファリンの蛋白結合を置換し作用を増強させる薬剤であることから、パクリタキセルによる蛋白結合競合で非結合形ワルファリンが増加した可能性を推論した。この機序は添付文書未記載ながら複数の文献報告があることを併せて医師に情報提供した。さらに、今後の外来化学療法において、これらの要因が複雑に絡むワルファリンによる管理は困難であると判断し、DOACへの変更を提案。提案は採用され、リバーロキサバンへ切り替えとなり、安全な治療継続に貢献した。

【コメント】

事例1で提示した通り、電子添文の記載内容を遵守することは、薬剤師の重要な責務です。しかしながら、臨床現場、特に多剤併用が常態化している現在の薬物治療において、直面する事象が電子添文に網羅的に記載されているとは限りません。本事例のように、電子添文に明確な記載がない、あるいは記載されていても具体的な解決策が示されていない事象に遭遇した際、我々薬剤師は前述した三次資料、文献、そして基礎となる薬学知識に

立ち返り、エビデンスを補完する必要があります。フルファリンの相互作用は、ブコロームや非ステロイド性消炎鎮痛剤 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) については添付文書上で蛋白置換による相互作用が記載されていますが、実際にはフルファリンのCYP2C9阻害作用が主因と考えられています¹²。フルファリンは蛋白結合率の高い肝代謝型薬剤であり、薬理作用に影響する非結合形濃度のAUCは肝固有クリアランス/消化管吸収率 (CLintH/Fa) に依存するため、蛋白結合置換だけでは説明できない可能性があります。

一方で、パクリタキセルとフルファリンの相互作用については、カペシタбинなどと同様に機序は明確ではありませんが、PT-INRが延長する事例が複数報告されています^{13,14}。本事例では、添付文書に記載がない事象において相互作用の可能性を疑い、文献検索や薬物動態学的知識を活用して医師へ情報提供する姿勢が重要であったと考えます。

本事例は、添付文書やガイドラインといった三次資料の確認に加え、基礎的な薬学知識や文献情報を組み合わせて臨床推論を行うことの重要性を示しています。薬剤師がこのような視点をもつことで、添付文書未記載の臨床的疑問に対しても安全な薬物療法を支えることが可能となります。

おわりに

本稿では、「医薬品情報の評価、加工および提供」をテーマに、プレアボイド事例を3つの異なる観点から考察しました。医薬品情報の評価は、医薬品情報の担当者のみではなく、すべての薬剤師が日々の業務で実践すべき思考プロセスです。薬物療法が高度化・複雑化する現代において、薬剤師が医薬品情報をそのまま伝達するメッセージナーに留まらず、患者個別に最適化し医薬品適正使用に貢献することが、副作用の重篤化を回避するだけではなく、チーム医療に真に貢献する我々の専門性であると考えます。

末筆ではございますが、本稿で紹介した事例のように、1つ1つの報告が、我々薬剤師の専門性を共有し、全国の医療安全の質を向上させる貴重な財産となります。

今後とも、皆様の貴重なご経験をご報告いただけます

よう、引き続きのご協力を賜りますようお願い申し上げます。

参考文献

- 日本病院薬剤師会：医薬品情報業務の進め方2018.
<https://www.jshp.or.jp/activity/guideline/20220512-1-3.pdf>
- H Akaza, H Uemura, T Tsukamoto *et al.* : A phase I study of cabazitaxel in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer, *Jpn J Clin Oncol*, **43**, 725–732 (2013).
- JS de Bono, S Oudard, M Ozguroglu *et al.* : Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment : a randomised open-label trial, *Lancet*, **376**, 1147–1154 (2010).
- 厚生労働省医薬食品局審査管理課長：ジェブタナ®点滴静注60 mgの適正使用について、薬食審査発0704第1号、平成26年7月4日。
- 厚生労働省医薬食品局審査管理課長：医療用医薬品の使用上の注意の改訂について、薬食審査発1222第1号、平成26年12月22日。
- 厚生労働省：医薬品・医療機器等安全性情報、No.320、2015.
https://www.mhlw.go.jp/www1/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/320.pdf
- 日本泌尿器科学会：“前立腺癌診療ガイドライン”，2023年度版、メディカルレビュー社、大阪、2023。
- 中外製薬株式会社：アバスチン®点滴静注用、適正使用ガイド。
- 中外製薬株式会社：アバスチン®点滴静注用、電子添文。
- 中外製薬株式会社：アバスチン®点滴静注用100 mg / 4 mL、400 mg / 16 mLに係る医薬品リスク管理計画書。
- RJ Mayer *et al.* : Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer, *N Engl J Med*, **372**, 1909–1919 (2015).
- 増原慶壯、松本宣明、木島慎一、高橋晴美：“臨床薬物動態学薬物治療の適正化のために”，第5版、緒方宏泰編著、丸善出版、東京、2019。
- ME Thompson, MS Highley : Interaction between paclitaxel and warfarin, *Ann Oncol*, **14**, 500 (2003).
- 高木麻里、望月千枝、田村麻衣ほか：パクリタキセルとフルファリンの相互作用に関する調査、日本病院薬剤師会雑誌、**44**, 1511–1514 (2008)。