

2021年11月18日 プライマリ・ケアレクチャーシリーズ

薬剤師的副作用の考え方

砂川市立病院 薬剤部
竹内里哉

はじめに

薬に副作用はつきものです。

薬剤師の役割には薬の適正使用
(有効性と安全性)があります

薬剤師が安全性≡副作用を
どのように考えているかを
10年選手の一薬剤師の視点(=私見含む)から
お話し致します

Menu

- 副作用とは
- 副作用の情報の集め方
- 処方カスケード

副作用とは

- 「副作用(Adverse drug reactions, ADR)」は、医薬品がヒトに通常の用量の範囲で使われたときに起きる意図せぬ有害な作用である。
- 「副作用(ADR)」は、個々の症例においてではなく、**薬xが作用yを引き起こしう**ることが一般的に認められている場合に用いる。
- 「副作用の疑い(Suspected ADR)」は、医療従事者または研究者が、個々の症例において、薬がイベントに関連するかもしれないと判断したときに用いる。企業または行政に、自発報告される症例は、「副作用の疑い(Suspected ADR)」である。

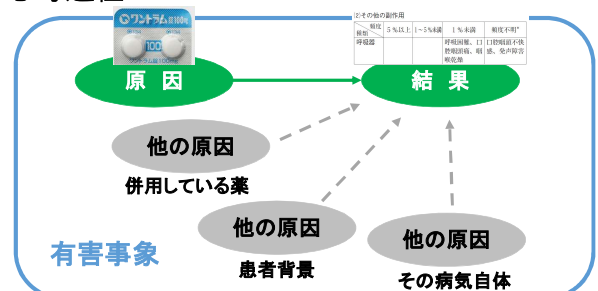
Patrick Wallerら, 医薬品安全性監視入門第2版ーファーマコビジランスの基本原理解, じほう(2018)
市販後・データサイエンスアドバイザーグループ 有志, 医薬品医療機器レギュトリーサイエンス, PMDRS.45(2):98~105(2014)

思考過程



図は小宮山靖, 月刊薬事, 2016.11(Vol.58 No.15), 105~109より一部改変

思考過程



図は小宮山靖, 月刊薬事, 2016.11(Vol.58 No.15), 105~109より一部改変

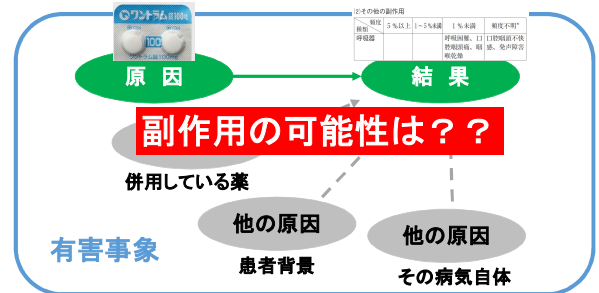
有害事象とは

- 有害事象とは、医薬品が投与された患者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、必ずしも当該医薬品の投与との因果関係があるもののみを指すわけではない。
- すなわち、有害事象とは、医薬品の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候(例えば、臨床検査値の異常)、症状又は疾病のことであり、当該医薬品との**因果関係の有無は問わない**。

副作用≠有害事象

ICH E2Aガイドラインを参考
小宮山晴 イチから学びたい人のための副作用入門 第1回「有害事象」が「副作用」とよばれるようになるには 月刊薬事 58, 105-109(2016)。より承認後の安全性情報の取扱い: 緊急報告のための用語の定義と報告の基準について, 薬食安発0328007号平成17年3月28日

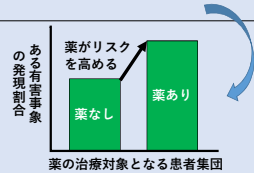
思考過程



図は小宮山晴, 月刊薬事, 2016.11(Vol.58 No.15), 105-109より一部改変

Meyboomの副作用の分類

タイプA 薬の作用	医薬品の既知の性質に起因、予測可能、高頻度、用量依存性 例: 血糖降下薬の低血糖、利尿剤の低カリウム血症
タイプB 患者の反応	特異体質的、予測困難、低頻度 例: アナフィラキシー、SJS、肝炎
タイプC 統計の影響	薬の治療対象となる集団で元々ある程度の頻度で発現する事象であり、薬がそのリスクを高めるタイプの副作用。対照群との比較でしか因果関係が特定できない。薬の関与が大きくない場合も多く、個別症例の 因果関係判定は困難 例: 経口避妊薬による血栓塞栓症



市販後・データサイエンスアドバイザーグループ 有志, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, PMDRS.45(2), 98-105 (2014)
小宮山晴, 月刊薬事, 2016.11(Vol.58 No.15), 105-109より引用

個別症例における因果関係の判断基準

- 因果関係が確立されており明らか
- リチャレンジ陽性(投与再開で再発)
- デチャレンジ陽性(投与中止で消失)
- 交絡するリスク因子がない
 - 他に説明できる因子がない
 - 臨床推論により他の原因を否定できる
- 発現までの時間に説得力がある(時間的関連性)
 - 投与開始から事象発現までの時間が短いほど薬の原因の可能性
 - 曝露量や曝露期間との整合性がある
 - 投与開始直後に見つかった固形がんは生物学的に説けない
- 正確な既往歴による裏付けがある
- その他, 治験責任(分担)医師による判断

医科学国際組織委員会
(Council for International Organizations of Medical Sciences; CIOMS) IVワーキンググループの判断基準を著者らが整理したもの

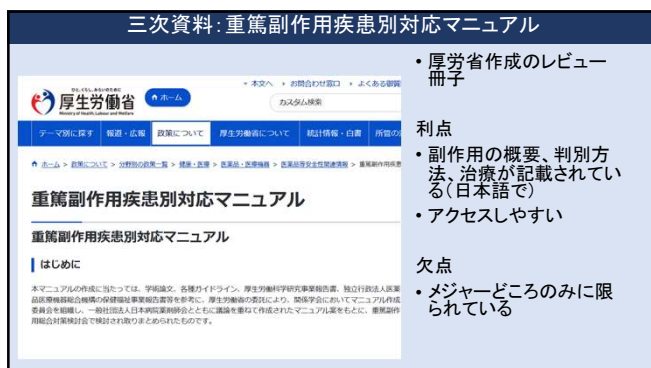
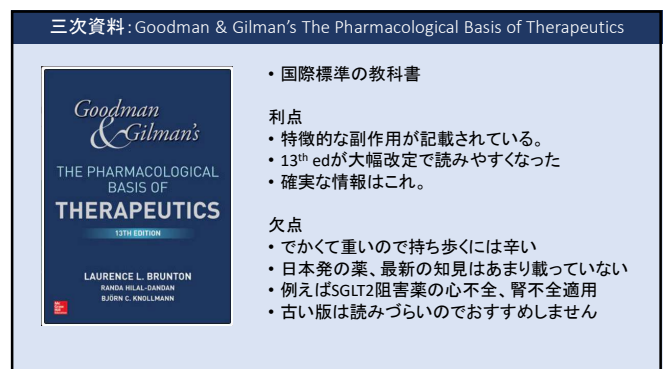
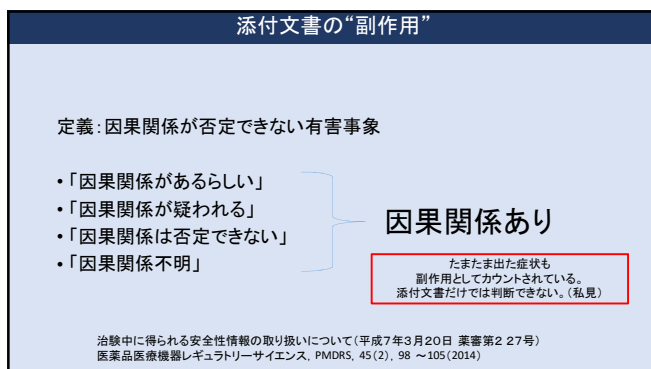
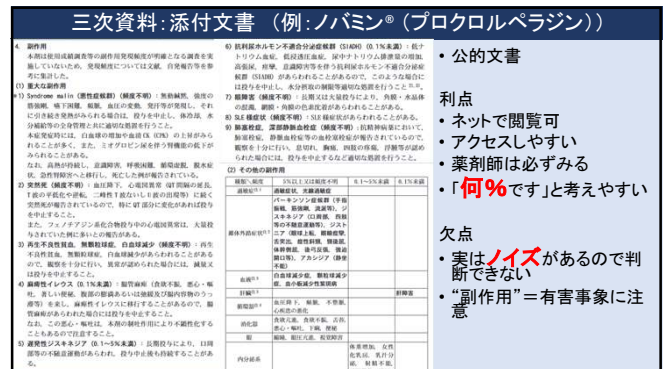
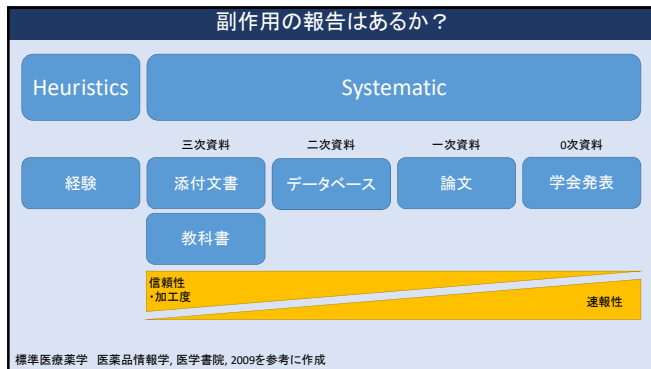
川口 崇, 岸田 直樹, 3ステップで推論する副作用のみかた・考えかた: じほう, 2018より引用

そこで

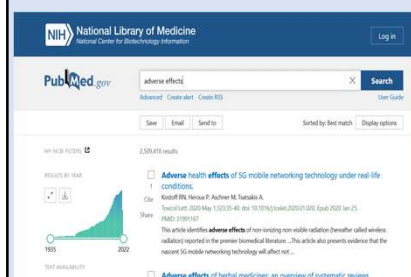
「これって副作用ですか？」
と**私**が聞かれたら
どうするか
(医師から、看護師から、患者から)

副作用の確率を見積もりたい





二次資料: Pubmed



- Pubmedが検索しやすい
- ほかにもScience Directなど

利点

- Sys.Rev.から症例報告までオンラインで論文が読める
- 最新情報が入手可能
- キーワード検索できる

欠点

- なかなかピンポイントでほしい情報がない

二次資料: 副作用症例報告データベース



- PMDAが作成している
- 副作用報告であがった症例集

利点

- 症例の詳細がみられる
- キーワード検索できる

欠点

- あくまで症例

二次資料: LiverTox



- 薬剤性肝障害に特化した辞書

利点

- 肝障害のデータベース
- エビデンスが豊富
- 症例もあり

欠点

- 肝障害のみ

一次資料: 原著論文



利点

- 最新情報が入手可能
- オンラインでアクセスしやすい

欠点

- 無料～有料まで様々
- 信頼できそう～胡散臭いものまで様々
- 信頼性はこちらで判断する必要がある

0次資料: 学会報告

利点

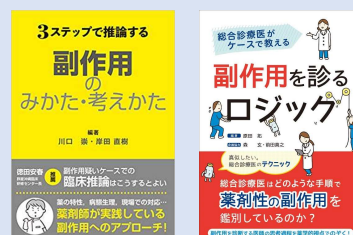
- レア度が高い情報が入手できる
- 類似症例があれば参考になるかも
- **未知**の副作用の報告があるかも?

欠点

- 信頼性が低いから情報源としてはあまり使いません

できれば直接、患者さんから情報を得たい

副作用の臨床推論



副作用の臨床推論

どのくらい副作用っぽいか

副作用っぽくないか

を評価するための思考過程

(と思っています。私見)

川口 崇, 岸田 直樹, 3ステップで推論する副作用のみかた・考えかた. じほう, 2018を参考

診断エラー学

役割と強み
薬剤師
備えた知識

- 薬剤由来の健康問題を認識できる
- 特定の薬剤や薬剤同士の相互作用により症状が誘発されているかを認識できる
- 医師が気づいていない薬剤の**副作用や相互作用の可能性**を見出し、医師に示唆する
- 健康問題に対する適切な薬剤について提案することも可能である
- 症候からの**臨床推論**に習熟する
- 薬剤で発生する疾患スク립トについて習熟する
- 薬剤中止に伴う副作用のリスクや病状悪化の可能性について相談に乗る、
- 中止する薬の代替薬や中止後の再開について提案できる
- OTC医薬品を含めた服薬状況が確認できる
- 薬剤相互作用や血中濃度などについても意識的に観察でき、それらに影響を与える薬剤以外の要素などを想起できる
- 薬剤情報の効率的な情報収集に現場で関与し、システム構築にも関与する

薬剤師は診断エラーの低減に関与する

綿貫聡, 徳田安香, ケースでわかる診断エラー学, 週刊医学界新聞, 第3333号, 2019年8月5日より引用

ここで話は変わりますが、

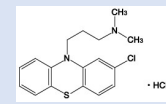
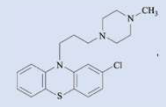
成人に吐き気止めを処方するなら？
(状況、適応にもよりますが安全性を考慮すると)

1. メトクロプラミド (プリンペラン®)
2. プロクロルペラジン (ノバミン®)
3. ドンペリドン (ナウゼリン®)
4. どれも一緒や～

適応については添付文書をご覧ください

吐き気止めを処方するなら？

- メトクロプラミド (プリンペラン®)
- プロクロルペラジン (ノバミン®)
- **ドンペリドン (ナウゼリン®)**
- どれも一緒や～

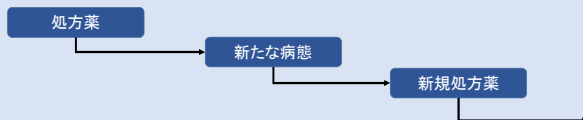


- D2 blocker
- 中枢移行性を考慮
- 錐体外路症状リスク、パーキンソニズムのリスク
- BBB (blood brain barrier) を通過するかどうか
- ドンペリドンは通過しにくい

Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 13ed, 2017

処方カスケード

1997年ver.



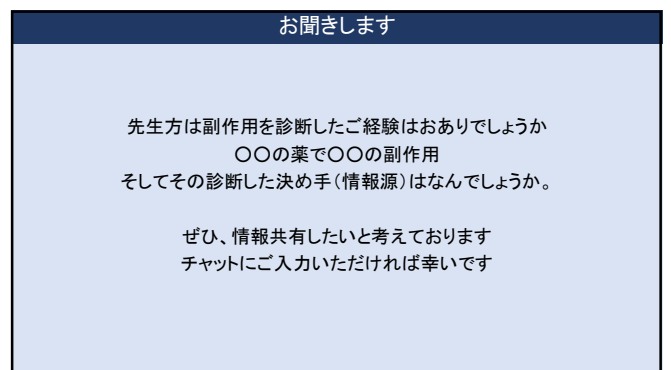
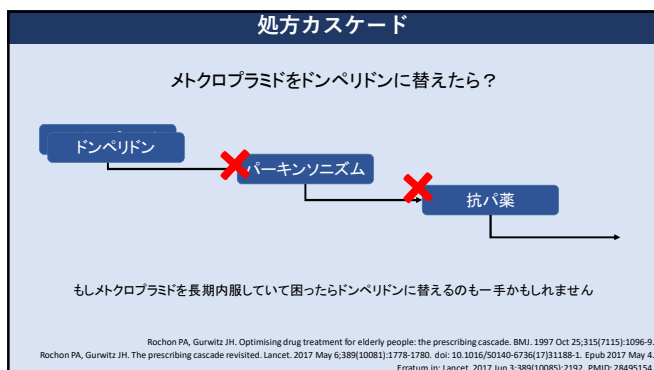
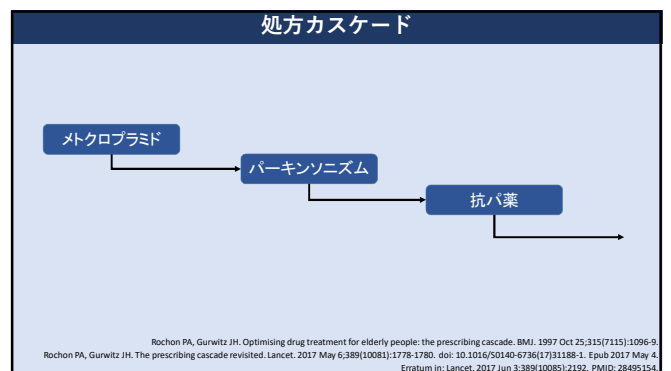
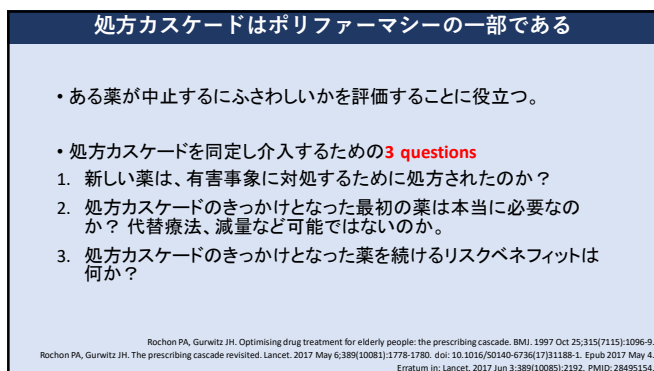
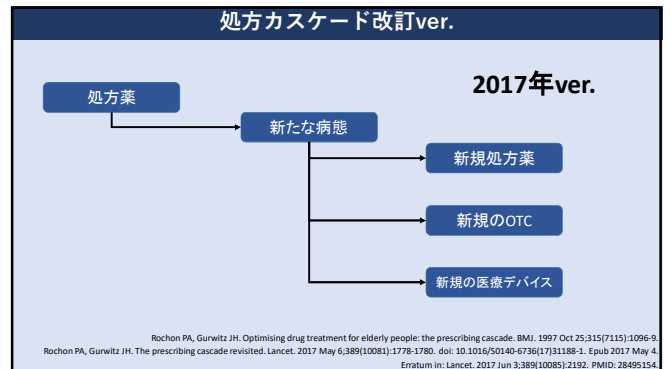
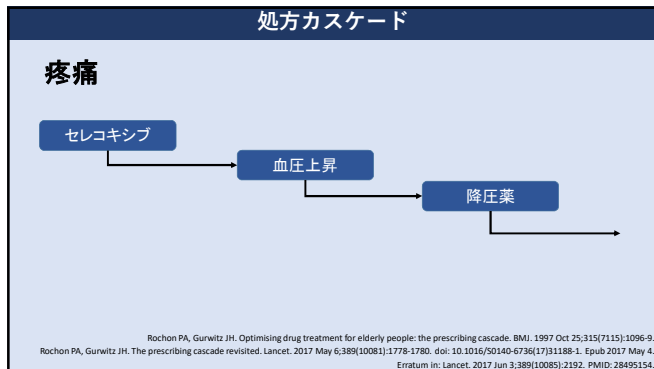
Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997 Oct 25;315(7115):1096-9.
Rochon PA, Gurwitz JH. The prescribing cascade revisited. *Lancet*. 2017 May 6;389(10081):1778-1780. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31188-1. Epub 2017 May 4.
Erratum in: *Lancet*. 2017 Jun 3;389(10085):2192. PMID: 28495154.

処方カスケード

認知症



Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997 Oct 25;315(7115):1096-9.
Rochon PA, Gurwitz JH. The prescribing cascade revisited. *Lancet*. 2017 May 6;389(10081):1778-1780. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31188-1. Epub 2017 May 4.
Erratum in: *Lancet*. 2017 Jun 3;389(10085):2192. PMID: 28495154.



こんな処方はずらい

血清クレアチニン値がいい
＝腎機能がいい
＝Full Doseで出しました

こんな処方はずらい

透析なのにFull Dose

こんな処方はずらい

寝たきりの方の倍量処方(眠剤)

もともと倍量処方違法です

最後に

- ・添付文書はあくまで参考
- ・経験、添付文書、論文を総動員させて考える
- ・ご清聴有難うございました
- ・ご意見等あれば [stsunagawa\(at\)gmail.com](mailto:stsunagawa(at)gmail.com) へ
- ・(at)を@に変えてください