

会員発表紹介

short-hydration法によるシスプラチン併用化学療法の安全性の検討

○¹相場 悠樹, ²中川 拓
大曲厚生医療センター 薬剤科¹, 大曲厚生医療センター 呼吸器外科²

【目的】シスプラチン(CDDP)は腎毒性軽減のため、長時間かつ多量の輸液投与(normal-hydration;NH)が必要であった。近年、CDDP投与において短時間かつ従来よりも少量の輸液で安全に治療可能とされているshort-hydration(SH)法の報告が増えている。当院呼吸器外科では2013年よりSH法を積極的に行っており、今回、後ろ向きに安全性を検討したので報告する。

【方法】2009年1月から2015年3月に、当院呼吸器外科にてCDDP併用化学療法を施行した肺癌患者34例を対象とし、後ろ向きに検討した。①全コースにおける有害事象(白血球減少, 好中球減少, 貧血, 血小板減少, Cre, 注射部位反応, 食欲不振, 悪心)の発現率をSH群とNH群で比較検討した。②1コース目コース内の腎機能の推移を調査し、導入前, day8, 15, 22以降の4点について, Cre, eGFRをSH群とNH群で比較検討した。③1-4コース目までのコース毎のCre, eGFR平均値を調査し, SH群とNH群で比較検討した。

【結果】SH群16例, 男/女=11/5, 年齢中央値61.5(47-75)歳, 投与サイクル中央値3.5コース。NH群18例, 男/女=15/3, 年齢中央値61.5(35-72)歳, 投与サイクル中央値3.0コース。①Grade3以上の血液毒性は, SH/NH群でそれぞれ, 9例(56.3%)/12例(66.7%)で, 非血液毒性は, 3例(18.8%)/6例(33.3%)であった。Grade1以上のCre上昇は, SH/NH群でそれぞれ, 2例(12.5%)/3例(16.7%)で, 何れの項目においても両群間に有意差を認めなかった。致死的な有害事象の発現はなかった。②1コース目コース内のCreは, SH群で治療前と比較しday8で有意に上昇(p=0.029), eGFRは有意に低下(p=0.023)したが, day15までに回復した。また, Cre, eGFRは, 1コース目のどの時点でも両群間に有意差を認めなかった。③各コースのCre, eGFR平均値に両群間で有意差を認めなかった。

【結語】SH法によるCDDP併用化学療法は, NH法と比べて蓄積性の腎毒性を認めず, 安全に投与可能である。

第53回日本癌治療学会学術集会
(平成27年10月29日-31日)

会員発表紹介

Effects of fruit juice on the intestinal OATP2B1-mediated transport of fexofenadine enantiomers

○ Yumiko Akamine¹, Masatomo Miura¹, Hisakazu Komori², Hiroyuki Kusuhara³, Ikumi Tamai², Ichiro Ieiri⁴, Norio Yasui-Furukori⁵, and Tsukasa Uno⁶

¹Department of Pharmacy, Akita University Hospital, Akita, Japan; ²Faculty of Pharmaceutical Science, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japan; ³Laboratory of Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; ⁴Department of Clinical Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan; ⁵Department of Neuropsychiatry, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki, Japan; ⁶Department of Pharmacy, Zikeikai-Aoimori Hospital, Aomori, Japan.

[Purpose] Fexofenadine enantiomers have a stereoselectivity on the disposition after racemic dosing and these pharmacokinetics primarily depend on the activities of multiple transporters, including P-gp and OATPs. Apple juice (AJ) and grapefruit juice (GFJ) are the intestinal OATP2B1 inhibitor, and GFJ is also a P-gp inhibitor. We aimed to investigate whether these fruit juices ingestions affected the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers.

[Methods] In a randomized, two-phase, open-label, crossover study, 14 healthy subjects received 60 mg of racemic fexofenadine simultaneously with water, AJ or GFJ. For the uptake studies, oocytes expressing OATP2B1 were incubated with 100 μ M (*R*)- and (*S*)-fexofenadine in the presence or absence of 10% AJ or GFJ.

[Results and Discussion] A single AJ ingestion significantly decreased the AUC₀₋₂₄ for (*R*)- and (*S*)-fexofenadine by 49% and 59%, respectively, while a single GFJ ingestion showed that the AUC₀₋₂₄ of (*R*)- and (*S*)-fexofenadine decreased by 39% and 52%, respectively. The inhibitory effects of GFJ were similar to or less than those of AJ. For *in vitro* uptake studies, the uptake of both fexofenadine enantiomers into OATP2B1 cRNA-injected oocytes was significantly higher than into water-injected oocytes, and this effect was 2.2-times greater for (*R*)-fexofenadine ($P < 0.001$). In addition, AJ and GFJ significantly decreased the uptake of both enantiomers into OATP2B1 cRNA-injected oocytes.

[Conclusions] These results suggest that OATP2B1 plays an important role on the stereoselective pharmacokinetics of fexofenadine, and AJ and GFJ ingestions probably inhibit intestinal OATP2B1-mediated transport of both enantiomers. Furthermore, since GFJ inhibits P-gp-mediated transport of fexofenadine, OATP2B1-inhibition by GFJ may be attenuated by P-gp-inhibition.

日本薬物動態学会第30回年会(平成27年11月12日~14日)

会員発表紹介

Clozapine体内動態への薬物トランスポータならびに薬物代謝酵素遺伝子多型の影響

○赤嶺 由美子¹, 菊池 結花², 新岡 丈典¹, 古郡 規雄³, 宇野 司⁴, 清水 徹男², 三浦 昌朋¹ ¹秋田大学医学部附属病院薬剤部, ²秋田大学医学部神経運動器学講座, ³弘前大学大学院医学研究科神経精神医学講座, ⁴慈恵会青い森病院

【目的】 Clozapine (CLZ) の体内動態には薬物代謝酵素であるCYP2D6ならびにCYP3A, また薬物トランスポータであるP糖たんぱく質 (P-gp) ならびにBreast Cancer Resistance Protein (BCRP) が重要な役割を果たす。そこで, 本研究は, これら薬物代謝酵素ならびに薬物トランスポータ遺伝子多型がCLZ体内動態に与える影響について検討を行った。

【方法】 秋田大学医学部倫理委員会の承認後, CLZ服用患者38名 (男性13名, 女性25名) を対象とし文面による同意を取得した上で行った。CLZおよび活性代謝物 (N-CLZ) の血漿中濃度はHPLC-UV法にて測定し, 得られた血中濃度と年齢, 体重, 臨床検査値などの患者背景ならびにCYP2D6 (*2, *5, *10), CYP3A5 (*3), ABCB1 (encoding P-gp; 1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T), ABCG2 (encoding BCRP; 421C>A) の各種遺伝子多型との関連について検討した。また, 血中濃度は投与量で補正した血中濃度/投与量比 (C/D ratio) を用いて解析した。

【結果・考察】 単変量および多変量解析の結果, CLZ C/D ratioに影響を及ぼす因子としてABCG2遺伝子多型が有意な関連を示し ($P = 0.014$), ABCG2 421C/Cを有する患者と比較して421C/AまたはA/Aを有する患者ではCLZ C/D ratio が有意に高かった ($P = 0.024$)。一方, ABCB1ならびにCYP2D6, CYP3A5遺伝子多型はCLZ体内動態に影響を与えなかった。また, 全ての遺伝子多型はN-CLZ C/D ratio, さらにN-CLZ/CLZ ratioとの間に有意差を認めなかった。以上のことより, ABCG2遺伝子多型がCLZ体内動態に影響を与える可能性が示唆され, 本結果はCLZ投与設計に対し有用な情報になり得ると考えられる。

日本医療薬学会第25年会(平成27年11月21日~23日)

会員発表紹介

Pharmacokinetics of bosutinib and its induced-diarrhea in Ph-positive chronic myeloid leukemia

○Maiko Abumiya, Naoto Takahashi, Takenori Niioka, Saori Takahashi, Akiko Mita, Takahiro Kobayashi, Yoshihiro Kameoka, Tomoko Yoshioka, Naohito Fujishima, Hiroyuki Tagawa, Kenichi Sawada, Masatomo Miura

<Purpose> Bosutinib is tyrosine kinase inhibitor (TKI) for the treatment for Ph-positive CML. In TKI therapy for CML patients, therapeutic drug monitoring (TDM) is a new strategy that provides a method for optimizing the drug dosage to obtain faster and deeper clinical responses. The purpose of this study is to establish a target plasma concentration (C_0) for TDM of bosutinib therapy.

<Method> In the present study, C_0 of bosutinib on stable state were measured by using HPLC method. In addition, we also analyzed the effect of bosutinib-induced diarrhea on the bosutinib exposure on day 1 and trough concentration (C_0) on day 4 or later.

<Result> After administration of the initial bosutinib 500 mg/day dose, diarrhea occurred on day 1 in all 8 patients. Mean bosutinib $AUCC_{0-6}$ on day 1 in 4 patients with diarrhea of CTCAE grade 1 and 4 patients with grade 2 diarrhea were 588 and 569 ng·h/mL, respectively. In the maintenance phase after beginning bosutinib administration, the mean daily dose and C_0 of bosutinib were 383 mg/day and 105 ng/mL, respectively. The steady-state mean bosutinib C_0 were 105, 73, 102 and 106 ng/mL at the 300, 400, 500 and 600 mg/day dose, respectively and did not relate to daily dose.

<Discussion> In the present study, bosutinib dosage was adjusted to maximize the efficacy and to minimize the incidence of adverse events; consequently, the mean bosutinib C_0 at steady-state conditions was around 100 ng/mL. The target bosutinib C_0 might be set 100 ng/mL. Further examination with a larger sample size will be necessary to corroborate the study results.

第77回日本血液学会学術集会 (平成27年10月16日~18日)

会員発表紹介

腎移植前後におけるミコフェノール酸の体内動態に影響を及ぼす因子の解明

○加賀谷 英彰¹⁾、新岡 丈典¹⁾、齋藤 満²⁾、沼倉 一幸²⁾、羽瀨 友則²⁾、佐藤 滋²⁾、三浦 昌朋¹⁾ 1)秋田大学医学部附属病院薬剤部 2)秋田大学医学部泌尿器科 3)秋田大学腎疾患先端医療センター

【目的】ミコフェノール酸(MPA)は、UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT1A9)によってグルクロン酸抱合を受け、その後ABC/SLCトランスポーターを介し尿中排泄される。ABO不適合腎移植患者では、術後の急性拒絶反応を抑制するため、早期よりミコフェノール酸モフェチル(MMF)が投与されるが、腎機能が著しく低下している腎移植前と移植後1ヵ月のMPAの体内動態の比較については検討されていない。今回、MPAの体内動態に及ぼす腎機能の影響について検討した。

【方法】秋田大学医学部倫理委員会の承認を得、同意を得たMMF服用患者35名を対象とした。同一患者内において、腎移植前(MMF投与開始後14日目)および腎移植後28日目の投与量で補正した血中濃度時間曲線下面積(AUC₀₋₁₂/D)を比較した。また、腎移植前後において、AUC₀₋₁₂/Dに及ぼす年齢、体重、eGFRなどの患者背景、UGT1A9 I399C>Tおよび薬物トランスポーター[SLCO1B1(1a, 1b, *15)、SLCO1B3 334T>G、ABCC2 -24C>T、ABCC3 3942C>TおよびSLC22A8 913A>T]の遺伝子多型の影響について検討した。

【結果】MPAのAUC₀₋₁₂/Dは、腎移植前に比べて、移植後有意に低下した($P=0.002$)。単変量および多変量解析の結果、AUC₀₋₁₂/Dに影響を及ぼす要因は、腎移植前はALT($P=0.017$)、腎移植後は、eGFR($P=0.004$)であることが判明した。MPAのAUC₀₋₁₂/Dに及ぼすUGT1A9およびOATP、OAT3、MRP2およびMRP3の各遺伝子多型の影響は認められなかった。

【考察】腎移植後MPAのAUC₀₋₁₂/Dが有意に低下すること、またAUC₀₋₁₂/Dに最も影響を及ぼす要因はeGFRであることから、MPAの体内動態は、腎機能に大きく影響されることが示唆された。ABO不適合腎移植患者では、腎機能が極めて低下している状態で一定期間MMFが投与されることから、血中濃度上昇に伴う副作用発現を回避するため、術前の慎重な血中濃度モニタリングが必要になると考える。

日本医療薬学会第25年会(平成27年11月21日~23日)

会員発表紹介

「がん患者指導管理料3」に関する薬剤師の患者満足度調査

○ 田村 悟、小森谷 友宏
労働者健康福祉機構 秋田労災病院

【はじめに】

2014年4月診療報酬改定により「がん患者指導管理料3」が新設され、がん患者に対し医師・看護師の他、薬剤師による指導の重要性が評価された。秋田労災病院（以下当院）では2014年6月より外来にて算定を開始、今回指導患者に対し満足度調査を実施したので報告する。

【方法】

2014年8月～2015年3月に当院において「がん患者指導管理料3」を算定した外来患者に対し調査を実施した。効能効果、投与計画、副作用と対策、日常生活の注意点、薬剤師の必要性、薬剤師の総合評価の6項目について、指導後の満足度アンケート調査を実施した。なお、アンケート調査結果は相対的に評価するCustomer Satisfaction (CS) 分析を行った。

【結果】

対象とした患者は計25名（男性12名、女性13、平均年齢68.9歳）、診療科は外科13名、泌尿器科7名、内科5名であった。「投与計画」において満足度・重要度が高い結果となった。「効能効果」、「日常生活の注意点」において満足度が低く重要度が高くなり、改善度が高い結果となった。また「薬剤師の必要性」は重要度が低く満足度が低い傾向であった。満足度が高いコメントとしては「医師の説明には限りがあり、薬剤師の説明は必要」、「新薬の情報を知りたい」、満足度が低いコメントとしては「医師、調剤薬局薬剤師から説明されている」、「患者と薬剤師の関係性はあまりない」などが得られた。

【考察】

今回の結果より、理解度が高いと思われていた「効能効果」、「日常生活の注意点」の改善度が高く、継続的に繰り返しの指導が必要である。「薬剤師の必要性」の満足度が低い原因としては、外来患者にとって病院薬剤師の必要性が入院患者より低いことがある。今後、外来患者に対し病院薬剤師による薬学的管理の必要性を理解してもらい、薬薬連携を強化し、効果的な薬物療法、患者の安全性確保、医療従事者の負担軽減を目的とした薬剤師外来に向け取り組んでいきたい。

第 25 回日本医療薬学会年会(平成 27 年 11 月 21 日～23 日)

会員発表紹介

シスプラチン誘発腎機能障害に及ぼすABC及びSLCトランスポーター遺伝子多型の影響

○藤田 一馬¹ 本山 悟² 新岡 丈典¹ 三浦 昌朋¹

¹ 秋田大学医学部附属病院薬剤部

² 秋田大学大学院医学系研究科地域がん包括医療学講座

【目的】シスプラチン(CDDP)は多種多様ながん薬物療法に用いられる白金製剤であるが、腎機能障害が用量規制因子の一つとなっている。また、尿細管上皮細胞に発現している薬物輸送トランスポーターには遺伝子多型が存在し、これらは腎排泄型薬剤の消失に深く関与していることが報告されている。本研究において、CDDP投与食道がん患者を対象に、腎機能障害と尿細管上皮細胞に発現する薬物輸送トランスポーター遺伝子多型との関連について検討した。

【方法】倫理委員会で承認後、同意を得たFP(5-FU+CDDP)療法施行患者131名を調査対象とした。第1クール施行前後における推算糸球体濾過率(eGFR)の変化率($\Delta eGFR = [FP前eGFR - FP後eGFR] / FP前eGFR$)を腎機能障害の指標とし、FP療法施行後の腎機能に及ぼす要因として、年齢や体重などの患者背景に加え、有機カチオントランスポーター(OCT)2(SLC22A2) 808G>T、MATE1(SLC47A1) rs2289669G>A、銅トランスポーター(CTR)1(SLC31A1)rs10981694A>C、rs12686377G>T、rs7851395A>G、P-糖蛋白質(ABCB1)1236C>T、2677G>T/A、3435C>T、MRP2(ABCC2)-24C>TおよびBCRP(ABCG2)421C>Aの影響について検討した。

【結果】全薬物輸送トランスポーター遺伝子多型間において、eGFR変化率に有意差は認められなかった。多変量解析の結果、CDDP誘発腎機能障害発現の予測因子として、年齢およびFP療法施行前のeGFRに有意差が認められた($P = 0.004$ および 0.048)。

【考察】FP療法の施行後において、加齢に伴い、eGFRの低下する割合が増加した。したがって、年齢を考慮したCDDPの投与設計が必要になると考えられる。しかし、尿細管上皮細胞に発現する薬物輸送トランスポーター遺伝子多型はFP療法施行前後におけるeGFRの変化に影響を及ぼさなかった。したがって、薬物輸送トランスポーター遺伝子多型はFP療法施行時における腎機能障害リスクの予測因子に用いることができないと考える。

日本医療薬学会第25年会(平成27年11月21日~23日)