

## 会員発表紹介

### 当センターにおける簡易懸濁法の導入と薬剤業務に及ぼす経済的評価

○木元健寛

秋田県立脳血管研究センター 薬剤部

**【目的】**当センターにおける簡易懸濁法の導入と、薬剤部にもたらされた業務の効率化について経済的効果を指標として評価すること。

**【方法】**平成 28 年 1 月からの簡易懸濁法の導入にあたり、採用薬について簡易懸濁法の可否リストを作成し、実施時に不適となる薬剤を薬剤師が自動的に切り替えるためのプロトコールを医師と作成した。経済的評価として①簡易懸濁法導入前後 1 週間の散薬調剤(粉碎調剤も含む)に要した時間を調査し、短縮された時間に相当する人件費を算出した。②患者 1 人あたりの薬剤管理指導(情報収集、指導、記録)に要した時間を調査し、簡易懸濁法導入により短縮された時間から期待できる薬剤管理指導料の増加を算出した。

**【結果】**散薬調剤の 1 日平均時間は簡易懸濁法導入前:98 分、導入後:19 分であり、1 日平均 79 分の短縮となる。H27 年賃金構造基本統計調査より薬剤師の人件費は 2168.7 円/時間であることから、短縮された時間を人件費で評価すると 2855.5 円/日だった。また、短縮された時間を薬剤管理指導業務へ振り替えた場合、調査結果②の薬剤管理指導実施時間:40 分/件より、指導件数の増加は約 2 件/日となった。金額ベースでは、最大約 15 万円/日の増加が期待でき、実際の薬剤管理指導料として約 8 万円/月の増加が得られた。

**【考察】**簡易懸濁法導入により調剤時間の短縮となり、薬剤師の業務が薬局から病棟へシフトし、対人的な業務内容の割合が増えることで薬剤管理指導料の増加など経済的メリットが期待される。簡易懸濁法導入の際に作成した薬剤変更プロトコールは業務の効率化に寄与したものと考え。今後は、簡易懸濁法導入による業務改善効果や多職種と協働した実績をもとに病棟でのチーム活動の更なる拡大につなげたい。

東北ブロック第 7 回学術大会(平成 29 年 6 月 10 日)

## 地域包括ケア病棟における薬剤師の役割

○細谷彌智之、手賀史  
大曲厚生医療センター 薬剤科

【目的】当院では2014年9月より地域包括ケア病棟が2病棟稼働し、他の業務と兼務の薬剤師が配置されている。地域包括ケア病棟では、病棟業務実施加算、薬剤管理指導業務、退院時薬剤情報指導料等の保険点数が算定出来ないことから、マンパワーを十分に充てるのが難しい現状がある。薬剤師業務の現状を把握し、今後の課題を検討したので報告する。

【方法】2016年1月～2017年1月の地域包括ケア病棟における業務実績を調査した。

【結果】主な業務として、薬品管理、定期注射薬セット・監査、持参薬鑑定、薬剤再調剤、薬剤返品処理、医療・看護必要度に関わる評価、問い合わせ応需、服薬指導が行われていた。上記の業務は各病棟ともに平均週10時間行われていた。服薬指導としては、緩和ケアチームが介入している患者、医療・看護必要度に関わる評価業務を行った患者、医療スタッフや患者から依頼があった患者を中心に行われていた。

【考察】地域包括ケア病棟の役割の一つとして在宅復帰支援があり、退院に向けて服薬管理支援を必要としている患者が少なくない。薬剤師の役割を果たすためには、退院後の服薬管理を想定しながら薬学的指導を充実させる必要性を感じているが、現状では一部の患者にしか実施出来ていない。全患者の薬物療法に関わるためには、薬剤師数や各種システム・運用変更の必要性等、解決すべき課題が多く存在するが、ロードマップを作成し、可及的速やかな実現に努めていきたいと考える。

東北ブロック第7回学術大会(2017年6月10日・11日)

## ICU病棟において感染症治療に薬学的介入を行った1症例

○齋藤豪  
由利組合総合病院 薬剤科

【はじめに】当院では2016年7月から薬剤師1名がICU病棟で病棟薬剤業務を開始している。ICUでの感染症に対し抗菌薬選択に関する処方提案及びTDMを行い、薬学的介入した症例を報告する。

【症例】80歳男性。既往歴：心房細動など。副作用歴：特記事項なし。炎症性腹部大動脈瘤に対し腹部大動脈人工血管置換術施行され、手術当日ICU入室。術後から呼吸不全遷延のため長期に人工呼吸管理されていた。人工呼吸管理中、発熱があり細菌培養を実施。喀痰培養からはカルバペネム系薬とアミノグリコシドに耐性を示す2剤耐性緑膿菌が検出され、血液培養からは *Bacillus cereus* が2セット検出された。再度の血液培養でも *B. cereus* が2セットから検出された。グラム染色像などから肺炎の可能性は低いと考えられ、*B. cereus* による血流感染症を疑いVCMによる治療を医師に提案し開始となった。その後TDMを実施するなど継続的に介入した結果、副作用はみられず身体症状は改善した。

【考察】薬剤師がICUで病棟薬剤業務を行うことにより早期に薬学的介入ができ、また、継続的に医師と協議することで適切な薬剤選択につながることから、治療の質の向上に貢献できると考える。

日病薬東北ブロック第7回学術大会(弘前市)

## 当院におけるエドキサバンの使用状況と安全性に関する調査

○中村美紀 遠藤征裕 平泉達哉  
JA 秋田厚生連 由利組合総合病院

【目的】現在使用されている新規経口抗凝固薬の内、エドキサバンはENGAGE AF-TIMI 48 試験(以下臨床試験)においてワルファリンに対し非劣勢であり大出血の副作用が有意に少ない結果であった。しかし最も新しく適応追加された薬剤であるため実臨床でのデータが不足している。そこで当院におけるエドキサバンの使用患者について調査を行い出血についての安全性と投与量を検討した。

【方法】2015.11～2016.10の期間にエドキサバンが処方された循環器内科、心臓外科患者 52 名を対象とし投与量が添付文書に従っているか、また、安全性の評価として ISTH 出血基準の大出血の発生率を後方視的に検討を行った。

【結果】60mg 服用群 11 名中 3 名(27.2%)が併用薬により減量基準に該当していた。30mg 服用群 41 名中減量の必要がない患者は 3 名(7.3%)だった。安全性については 52 名中 12 名(23.1%)に出血症状が見られ、大出血は 2 名(3.8%)だった。出血症状のあった患者は全員が 30mg 服用群だった。

【考察】用量設定の際に体重と腎機能は考慮されているが、60mg 服用群の 27.3%において併用薬による減量基準の確認が行われておらず、相互作用の面において薬剤師および主治医の間で認識不足である点が示唆された。今後投与量が適正であるかを院内外で確認できるシステムの構築が必要と考えられる。安全性においては臨床試験の 2.75%と比較して大出血が 3.8%と高い傾向であった。出血が原因で休薬した患者は癌や腎障害など出血リスクが高い状態であった。実臨床においては、出血リスクの高い患者に投与される場合を考慮して副作用のモニタリングを行う重要性が示唆された。

東北ブロック第 7 回学術大会(平成 29 年 6 月 10 日)

## 医療用麻薬新規導入患者における薬・薬連携と電話サポートを併用した 取り組みの有効性について

○山田郁恵 遠藤征裕 平泉達哉  
由利組合総合病院 薬剤科

【目的】当院では医療用麻薬新規導入患者に対し院内薬剤師が服薬指導を行い、指導内容チェックシートにて保険薬局に患者情報を提供する薬・薬連携を実施している。保険薬局では指導内容チェックシートを活用した指導に加え、電話サポートを行い、得られた情報を院内薬剤師にフィードバックする流れとなっている。以上の取り組みの有効性について検証した。

【方法】2015.4～2016.12 に新規に医療用麻薬が導入となった院外処方患者 54 人を対象とし、連携率、保険薬局による電話サポートの件数、電話サポート後のフィードバック内容などを後方視的に調査した。

【結果】薬・薬連携率は 54 人中 47 人(87.0%)であった。その中で電話サポートは 17 人に対して 20 回行っていた。不利益が発見されたフィードバック内容として、副作用 4 件、疼痛管理不良 3 件、コンプライアンス不良 1 件、その他 1 件で合計 9 件だった。フィードバック内容による処方変更は 8 件あり、その全てで疼痛管理と副作用の改善や薬剤費の削減がみられた。

【考察】薬・薬連携を行う事で患者情報の共有化が図られ、同時に指導内容チェックシートを活用する事で保険薬局において疼痛や副作用の継続的な評価が可能となった。さらに電話サポートを併用することで 9 件(45.0%)に不利益が見つかり、そのうち 8 件(88.9%)が処方変更となり早期に患者の不利益が解消された。薬・薬連携と電話サポートを併用した取り組みが有効である可能性が示唆された。

第 22 回日本緩和医療薬学会(平成 29 年 6 月 23 日)

## 調剤時における臨床検査値の活用について

○柿崎 貴昭、高橋 久樹、古川 佳奈子  
今野 武志、山川 真未、菅野 絢子、佐藤 浩保  
雄勝中央病院 薬剤科

【目的】近年、院外処方箋に臨床検査値を表記し、用法用量の確認、副作用の早期発見、薬物治療の効果の確認する試みが全国的に行われている。当院では、平成28年10月より入院患者の臨床検査値を確認してから調剤を行うように変更し、疑義照会項目の変化について調査したので報告をする。

【結果】平成28年度、臨床検査値に基づき疑義照会を行った件数は4月～9月において1件であるのに対し、10月～3月は12件に増加した。

【考察】臨床検査値に基づき疑義照会を行った件数が増加した要因として、調剤時にどの検査値を確認する必要があるのかが容易に確認できるよう調剤棚の表記を工夫したことがあげられる。病棟担当薬剤師だけでなく、調剤室の薬剤師全員が臨床検査値を用いて処方箋監査を行うことは重要であると考えられる。今後は、院内、院外処方全てにおいて容易に臨床検査値が確認できる方法の検討が求められる。

第 121 回秋田県農村医学会(2017.7.8)

## 抗菌薬使用量の評価に腎機能が与える影響

○茂野健司  
JCHO秋田病院

【目的】JCHO仙台病院は全病床数(428床)の約40%を腎内科が占めており、透析患者をはじめ腎機能低下患者に抗菌薬を投与するケースが非常に多い。抗菌薬使用量の評価指標としてanti microbial use density(AUD)が多くの施設で使用されているが、総使用量の集計であるため、腎機能低下症例では使用量が過少評価される傾向がある。一方、days of therapy (DOT)は抗菌薬の投与日数のみを評価するため、減量による影響を受けにくい。今回、AUDとDOTを算出し、腎機能低下が使用量の評価に与える影響について検討した。

【方法】2011年～2015年に使用された注射用抗菌薬の、AUDおよびDOTを算出し比較検討した。腎排泄率が高い薬剤は、腎不全患者では投与間隔の延長が必要なことがあるため、実際の投与期間によるlength of therapy(LOT)を算出し、比較検討した。

【結果】腎排泄型の多くの薬剤で、AUDに比べDOTが有意に大きな値であった。VCMはDOTと比較しLOTが有意に大きな値であった。

【結論】腎不全患者が多くを占める施設では、AUDでの使用量評価は過少評価をすることが多く、DOTと合わせた評価が必要である。腎排泄率が高い薬剤では、より正確な使用量評価をするため、実際の投与期間からLOTを算出することが必要と考える。

第11回日本腎臓病薬物療法学会学術集会  
2017年9月30日

## 当院におけるがん患者へのオピオイド誘発性便秘(OIC)対策としてのルビプロストンの有効性について

○山田郁恵 金木由希子 齋藤雅隆 遠藤征裕 平泉達哉  
由利組合総合病院 薬剤科

【緒言】強オピオイドを投与されている進行がん患者では約90%にオピオイド誘発性便秘(以下OIC)が認められるという報告があり耐性も生じない為、便秘対策は必須であると考えられる。ルビプロストンは非がん性慢性疼痛でのOICに関する報告はあるが、がん患者を対象とした研究はない。そこで当院での有効性を調査したので報告する。

【方法】2015年3月～2017年3月に強オピオイドとルビプロストンを併用した32例を対象とし、ルビプロストン導入前後1週間の排便回数、副作用発現率、投与中止理由等の後ろ向き調査を行った。

【結果】32例中21例に対して排便回数が調査出来、投与前後の排便回数は(投与前:投与後4.87回/週:6.71回/週  $p=0.023$ )と増加し、副作用は32例中、下痢4例(13%)、悪心2例(6%)であった。ルビプロストン投与中止患者は7例(下痢3例/便秘改善1例/無効1例/強オピオイド中止1例/不明1例)であり、25例(78%)は投与継続可能であった。

【考察】排便回数は有意差をもって増加し、投与継続率も78%と高値だった。ルビプロストンの副作用発現率は臨床試験時(下痢30.2%/悪心23.2%)より低く、要因として強オピオイド(100%)と制吐剤(53%)の併用の影響が考えられた。

【結論】ルビプロストンはOICに対して有効である可能性が示唆された。

第66回日本農村医学会学術総会(平成29年10月6日)

## 当院におけるアファチニブの有害事象発現状況調査

○相場悠樹

大曲厚生医療センター 薬剤科

【目的】アファチニブは第2世代のEGFR-TKIsとしてEGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者において実臨床で繁用されている。しかし、既存のEGFR-TKIsよりも下痢・皮膚障害・口内炎等の有害事象が高頻度に発現するため、減量・休薬・有害事象対策が必要な症例が多い。当院呼吸器外科では、アファチニブ導入時から全例、予防的な有害事象対策（下痢対策としてロペラミドの定期予防内服、皮膚障害対策としてミノサイクリンの定期予防内服等、歯科口腔外科による口腔ケア）を試みており、さらに薬剤師外来にて有害事象マネジメントを行っている。今回、当院におけるアファチニブの有害事象について後ろ向きに調査したので報告する。

【方法】2014年5月から2016年10月に、当院呼吸器外科にてアファチニブを服用していた肺癌患者9例を対象とし、後ろ向きに調査した。①アファチニブの有害事象の発現率について調査し、②下痢・発疹/ざ瘡様皮膚炎・爪囲炎・口内炎については、初回発現までの期間と発現時期別の発現率についても調査した。

【結果】症例数9例、男/女=3/6、年齢中央値57（53-78歳）、アファチニブの初回投与量40mg/30mg=8/1。①全有害事象発現率は、全Grade/Grade3以上=8例（88.9%）/5例（55.6%）であり。下痢は7例（77.8%）/3例（33.3%）、発疹/ざ瘡様皮膚炎は6例（66.7%）/2例（22.2%）、爪囲炎は4例（44.4%）/2例（22.2%）、口内炎は4例（44.4%）/0例（0.0%）であった。

②下痢の初回発現までの期間の中央値は14日（3-140日）、発疹/ざ瘡様皮膚炎は34日（4-182日）、爪囲炎は65.5日（14-98日）、口内炎は14日（4-21日）であった。

LUX-Lung3（日本人サブグループ解析）の結果と比較すると、全Gradeの有害事象発現率は、下痢・発疹/ざ瘡様皮膚炎・爪囲炎・口内炎の何れの有害事象においても当院の方が低い結果となった。また、全ての有害事象の初回発現までの期間も当院の方が遅く発現していた。

【結語】当院のアファチニブの有害事象対策は有用な可能性が示唆された。

第55回日本癌治療学会学術集会(平成29年10月22日)

## スタチン服用患者における新規糖尿病発症リスクの検討

○加藤正太郎、三浦昌朋  
秋田大学医学部附属病院 薬剤部

【目的】HMG-CoA還元酵素阻害剤(以下、スタチン)服用により新規糖尿病発症(以下、NODM)リスクが上昇することが報告されているが、日本におけるスタチン標準投与量は海外に比べ低用量であり、日本の実臨床におけるスタチンによるNODMリスクの程度は明らかにされていない。我々は今回、日本におけるスタチン服用患者のNODM頻度とそのリスク因子を後ろ向きに調査した。【方法】当院において2006年11月から2014年12月の期間にスタチンの服用を開始し、同一製剤、同一投与量を継続服用した患者2554名を対象とした。調査対象としたスタチンは高強度スタチン(アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン)と低強度スタチン(シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン)の計6製剤とし、服用開始から5年間追跡した。主要評価項目をスタチン服用中に生じたNODMとし、NODMの患者背景を解析した。

【結果】2554名のうち、高強度スタチンは1696名(66.4%)、低強度スタチンは858名(33.6%)に処方され、NODMは190名(7.4%)の患者に認められた。高強度スタチンは低強度スタチンに比べ、NODMリスクが有意に高かった(ハザード比:[1.87](#)、 $P<0.001$ 、log-rank検定)。多変量解析の結果、高強度スタチンの服用、男性、ステロイド剤の併用、免疫抑制剤の併用がNODMの独立したリスク因子であった(調整ハザード比:1.48、1.64、2.27、2.76、全て $P<0.05$ 、Cox比例ハザード分析)。

【考察】高強度スタチンの服用は国内の低い標準投与量においてもNODMリスクを有意に上昇させることが明らかとなった。しかしながら高強度スタチンの服用に限らず、男性、ステロイド剤および免疫抑制剤の併用もNODMのリスク因子となるため、これら複数のリスク因子が該当する症例に対しては特に慎重な血糖管理が必要と考えられる。

第27回日本医療薬学会年会(平成29年11月3~5日)

## 入院時持参麻薬の中断理由と廃棄量に関する検討

○森澤さおり、加藤正太郎、佐々木克也、三浦昌朋  
秋田大学医学部附属病院 薬剤部

【背景】医薬品費抑制の対策として廃棄量の抑制が挙げられる。現在、他施設で調剤された入院時持参麻薬は入院中に投与が中断された場合、麻薬及び向精神薬取締法上廃棄を余儀なくされる。我々は今回、入院時持参麻薬の廃棄量調査とその抑制対策を検討した。

【方法】秋田大学医学部附属病院(以下、当院)において、2013年1月から2016年12月の期間に廃棄した入院時持参麻薬の廃棄量を、調剤済麻薬廃棄簿を用いて調査した。平成26年度の薬価を用いて年間廃棄金額を算出した。4年間の合計廃棄金額内訳として高額であった4品目に関し、電子カルテを用いて投与中断理由を調査した。当院から院外処方された麻薬は全処方剤数から廃棄率(廃棄量/全処方剤数)を患者別に算出した。

【結果】2013～2016年の年間麻薬廃棄量は約28～90万円分であり、4年間の合計廃棄金額は約230万円であった。合計廃棄金額内訳はオキシコドン塩酸塩水和物徐放錠(以下、OXY徐放錠)5mg・20mg・40mg、オキシコドン塩酸塩水和物散(以下、OXY散)10mgがそれぞれ全体の16%、10%、12%、16%であった。投与中断理由の1つである「増量」はOXY徐放錠5mg・20mg・40mgで、それぞれ35%、27%、11%であり、「オピオイドローテーション」の理由が同様にそれぞれ29%、30%、67%であった。OXY散10mgの中断理由は「オピオイドローテーション」が57%で最も高く、次いで「死亡」の29%であった。患者別の廃棄率は、全処方剤数が多い場合に大きくなる傾向が認められた。

【考察】今回、WHO除痛ラダー上初期の疼痛コントロールとして選択されることが多いOXY徐放錠とOXY散の廃棄金額が大きな割合を占めた。入院時持参麻薬廃棄量抑制のためには、これらの品目の「増量」や「オピオイドローテーション」の可能性を考慮し、最小限の全処方剤数に留めておくことが有用である。

第27回日本医療薬学会年会(平成29年11月3～5日)



## ACMIA, CLIA, ECLIA, LTIA法によるタクロリムス血中濃度測定値への CYP3A5遺伝子多型の影響

○赤嶺 由美子<sup>1</sup>, 加賀谷 英彰<sup>1</sup>, 佐藤 滋<sup>2</sup>, 三浦 昌朋<sup>1</sup>

<sup>1</sup>秋田大学医学部附属病院 薬剤部,

<sup>2</sup>秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センター

【目的】現在国内で使用されているタクロリムス血中濃度の測定法はACMIA, CLIA, ECLIA, LTIA法が主要である。しかしながら、測定法により代謝物との交差反応性が異なることが知られている。日本人においてタクロリムスの代謝能はCYP3A5遺伝子多型が影響するため、その違い、つまり代謝物生成の高低が測定値に影響を与える可能性があるが、これまでに検討した報告はない。そこで今回、4測定法によるタクロリムス血中濃度測定値へのCYP3A5遺伝子多型の影響について検討を行った。

【方法】タクロリムス服用腎移植患者257名に対し、血中濃度測定が実施された508検体を対象とした。ACMIA法はDimension<sup>®</sup>, CLIA法はARCHITECT<sup>®</sup>, ECLIA法はCobas<sup>®</sup>, LTIA法はCA-90<sup>®</sup>を用いて測定した。血中濃度測定値に影響を及ぼす因子として臨床検査値ならびにCYP3A5 (\*3) 遺伝子多型との関連について検討した。なお、本研究は倫理委員会の承認を得て実施された。

【結果】多変量解析の結果、LTIA法ではCYP3A5 遺伝子多型 ( $P < 0.001$ ) ならびにヘマトクリット値 ( $P < 0.001$ ) が有意な関連を示した。さらにLTIA法のBland-Altman解析による傾きはCYP3A5\*3/\*3群において、 $-0.0052$ と低から高濃度まで差の平均が一定であったのに対し、CYP3A5\*1/\*3群においては $-0.0824$ と、逆の関係を示した。一方CLIA法においてはヘマトクリット値 ( $P < 0.001$ )、またECLIA法では赤血球数 ( $P < 0.001$ ) に独立性が認められ、CYP3A5遺伝子多型の影響は認められなかった。

【結論】以上のことより、LTIA法はCYP3A5遺伝子多型の影響を受けることが明らかとなった。LTIA法は低濃度域で12-ヒドロキシタクロリムスと強い交差反応を示すことから、CYP3A5\*1/\*3群ではより高い交差反応性を示したと考えられる。本結果は測定法の精度を評価する上で有用な情報となり得る。

第27回日本医療薬学会年会(2017年11月3日～5日)

## 腎移植患者におけるタクロリムス体内曝露量の個体間変動に 及ぼすCYP3A5遺伝子多型およびエベロリムスの影響

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

【目的】腎移植後の免疫薬物抑制療法において、タクロリムス(FK)は中心的な役割を担うが、個体間変動が大きく、治療域も狭い。近年、FKの腎障害を予防する目的で、エベロリムス(EVL)を併用し、FKの曝露量を低下させる試みがなされている。今回、FKの投与量で補正した血中濃度-時間曲線下面積(AUC/D)の患者間変動に及ぼすCYP3A5遺伝子多型およびEVLのAUC/Dの影響について検討した。

【方法】倫理委員会の承認を得、同意を得た1日1回投与FK製剤(グラセプター<sup>®</sup>)服用患者を対象とした。術後29日目(n=50)および1年目(n=31)のFKのAUC<sub>0-24</sub>/Dについて、CYP3A5遺伝子多型間の差、およびEVLのAUC<sub>0-12</sub>/Dとの相関を解析した。

【結果】FKのAUC<sub>0-24</sub>/Dは、術後29日目および1年目共にCYP3A5\*Iアレル保有者群と比較して\*3/\*3群で有意に高かったが、EVLのAUC<sub>0-12</sub>/Dは両群間で差がなかった。また各多型別で、FKのAUC<sub>0-24</sub>/DとEVLのAUC<sub>0-12</sub>/Dとの間に良好な正の相関が認められ、術後29日目、1年目共にEVLのAUC<sub>0-12</sub>/Dの増加に伴うFKのAUC<sub>0-24</sub>/Dの増加率は、CYP3A5\*Iアレル保有者群と比較し、\*3/\*3群で有意に高かった(それぞれslope:0.330 vs. 0.755、P=0.009および0.194 vs. 0.864、P=0.012)。一方でFKとEVL間で薬物動態学的相互作用は観察されていない。多変量解析の結果、FKのAUC<sub>0-24</sub>/Dの患者間変動は、CYP3A5\*3/\*3およびEVLのAUC<sub>0-12</sub>/Dによって61.6%から63.3%で説明可能であった。

【考察】CYP3A5\*3/\*3患者はCYP3A4によってFKを代謝させるが、このCYP3A4活性の個体差がFKとEVLの両曝露量間で正の相関を示したと考える。EVLのAUC<sub>0-12</sub>/Dが高値を示す患者では、CYP3A4活性が低いと考えられる。CYP3A5\*3/\*3患者およびEVL体内曝露量が高値を示す患者においては、FKの血中濃度上昇に伴う副作用発現に注意が必要と考える。

第27回日本医療薬学会年会(平成29年11月3~5日)

## プラチナ製剤を用いた化学放射線療法誘発の 血小板減少に及ぼすIL-6およびMCP-1遺伝子多型の影響

○ 藤田 一馬<sup>1)</sup>、新岡 丈典<sup>1)</sup>、本山 悟<sup>2)</sup>、三浦 昌朋<sup>1)</sup>

1) 秋田大学医学部附属病院 薬剤部

2) 秋田大学大学院地域がん包括医療学講座

【目的】化学放射線療法(CRT)施行時においては、血小板減少などの血液毒性が高頻度に発現する。ケモカインMCP-1は単球からのIL-6分泌を促進し、血中IL-6濃度が増加すると、トロンボポエチンを介した血小板産生が亢進する。これらの蛋白には遺伝子多型が存在し、変異アレルを有する者では、単球における両蛋白の産生および分泌が亢進すると報告されている。本研究では、CRT施行後の血小板減少とMCP-1およびIL-6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、同意を得た食道がん患者103名を対象とした。化学療法レジメンは、シスプラチン/ネダプラチン+5-FU療法とした。CRT施行後のGrade(G)2以上の血小板減少に影響を及ぼす要因を特定するため、MCP-1 -2518A>G、IL-6 -634C>G遺伝子多型および患者背景との関連を解析した。

【結果】G2以上の血小板減少発現は、MCP-1-2518Aアレル保有患者およびIL-6 -634Gアレル保有患者で有意に高かった[MCP-1 -2518 A/A +A/G (27%) vs G/G (10%)、P = 0.026、IL-6 -634 C/C (12%) vs C/G + G/G (30%)、P = 0.028]。多変量解析の結果、血小板減少の予測因子として、両蛋白の遺伝子多型に独立性が認められた(P = 0.018および0.023)。

【考察】MCP-1 -2518 G/G群では、MCP-1産生が亢進し、IL-6血中濃度の増加に伴い、血小板数が増加したと考えられる。一方、我々の予想に反してIL-6 -634Gアレル保有者群では、C/C群と比較し血小板減少の発現頻度が高かった。この現象については今後更なる検討が必要と考えられる。本研究ではMCP-1およびIL-6の血中濃度を測定していないため、両蛋白発現量と遺伝子多型との関連を議論することはできないが、食道がん患者に対し、これら遺伝子多型を解析し、血小板産生能を評価することで、CRT施行時におけるG2以上の血小板減少の発現を予測できる可能性が示唆された。

第 27 回日本医療薬学会年会 (平成 29 年 11 月 3～5 日)

## ポナチニブのターゲット血中濃度に基づいた処方提案

○ 鏡屋舞子<sup>1</sup>、高橋直人<sup>2</sup>、三浦昌朋<sup>1</sup>

<sup>1</sup>秋田大学医学部附属病院 薬剤部

<sup>2</sup>秋田大学大学院医学系研究科血液・腎臓・膠原病内科学講座

【目的】ポナチニブはBCR-ABLに対する第三世代チロシンキナーゼ阻害薬である。本剤は*in vitro*の実験において40 nM (23 ng/mL) 以上の濃度で変異型BCR-ABLを阻害するとの報告がある一方で、用量依存的に血管閉塞性障害を起こすことが知られており、これまでに死亡例も報告されている。そのため添付文書上45 mgで投与開始となっているが、至適用量は未だ明確化されておらず、減量に関する項目が追加されている。今回我々は、より有効かつ安全にポナチニブ治療を継続するために、血中トラフ濃度23 ng/mLをターゲットにした前向き臨床試験を開始した。

【方法】倫理委員会にて承認を得、同意を得た慢性骨髄性白血病および急性リンパ性白血病患者を対象とした。ポナチニブは低用量の15 mgから投与を開始し、day8、15、22、29、その後月1回、血中トラフ濃度を測定し、23 ng/mL以下の患者は30mgへ増量した。血中濃度は新規高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法を確立し、本法で測定した。

【結果】新規HPLC法は1.0~250 ng/mLの血漿濃度範囲で線形の検量線を示し、同範囲におけるCV値およびaccuracyの日差・日内変動は、各々10.8および13.7%以内であり、FDAガイドライン基準を満たした。定量限界濃度は1.0 ng/mLであった。ポナチニブ15 mg服用時のトラフ濃度の中央値 (95%CI値) は24.6 (23.0-29.3) ng/mLであり、目標域の23 ng/mLより高値であった。23 ng/mL以下のため30 mgへ増量した群のトラフ濃度は48.0 (43.7-53.3) ng/mLを示した。増量は主にday15の結果確認後に行われた。開始後6ヵ月間で45 mgを要する症例はなく、現在も治療を継続している。

【考察】ポナチニブを低用量の15 mgから開始し、HPLC法による血中濃度の値を指標に増量を図ることで心血管障害等の副作用を回避し、中断することなく治療を実施できる可能性が示唆された。今後は治療開始1年後の治療成績について更に検討を進める。

第27回日本医療薬学会年会 (平成29年11月3~5日)

## シクロスポリンならびにエベロリムス血中濃度測定値に影響を与える因子の検討

○佐藤 汐莉<sup>1</sup>, 赤嶺 由美子<sup>1</sup>, 加賀谷 英彰<sup>1</sup>, 佐藤 滋<sup>2</sup>, 三浦 昌朋<sup>1</sup>

1: 秋田大学医学部附属病院 薬剤部,

2: 秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センター

**【目的】**シクロスポリン(CsA), エベロリムス(EVR) は薬物血中濃度モニタリングが推奨されており, その血中濃度測定値に基づき投与量の調節を図っている。これらの血中濃度測定法は国内において複数存在しているが, 同一患者検体で比較した報告はない。そこで今回, CsAならびにEVR血中濃度を複数の測定法で同時に測定し, 測定法間の比較, また測定結果に影響を及ぼす要因について検討を行った。

**【方法】**血中濃度測定が実施されたCsA 100 検体, EVR 230 検体を対象とした。CsAはACMIA法(Dimension), CEDIA法(CA-90), CLIA法(ARCHITECT), ECLIA法(Cobas)にて, またEVRはECLIA法(Cobas), LTIA法(CA-90)にて測定を行った。血中濃度測定値に影響を及ぼす因子として, 患者の臨床検査値ならびに遺伝子多型 [*CYP3A5*(\*3), *ABCB1*(1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T)] との関連について検討した。

**【結果】**CsA測定法のBland-Altman解析による差の平均はACMIA:56.57 ng/mL, CEDIA:1.00 ng/mL, CLIA:-26.67 ng/mL, ECLIA:-31.53 ng/mLであった。CsA高濃度領域の検体を低濃度域試薬にて測定した場合, ACMIA法では高値 (slope:1.505) をCEDIA法は低値 (slope:0.518) を示す傾向にあった。またEVRはECLIA = 1.0067 LTIA + 1.7489 ( $R^2 = 0.7476$ ) となりLTIA法で低値を示した。さらに多変量解析の結果, CsAはCEDIA法にてヘモグロビン値 ( $P = 0.010$ ), またECLIA法にてヘマトクリット値 ( $P = 0.001$ ) に独立性が認められた。一方, EVRでは遺伝子多型を含めた全ての因子について強い影響は認められなかった。

**【結論】**以上より, CsAではCEDIA法はヘモグロビン値, またECLIA法はヘマトクリット値の影響を受けることが明らかとなった。一方, CsA, EVRともに*CYP3A5*, および*ABCB1* 遺伝子多型は測定値に影響を及ぼさなかった。同一条件で測定を行った場合であっても測定法により値が異なることから, 測定法を切り替える際には注意が必要である。

第27回日本医療薬学会年会 (平成29年11月3~5日)

## インドメタシン投与における新生児の血糖値変化に関する調査

○大久保 翔<sup>1</sup>, 赤嶺 由美子<sup>1</sup>, 安達 裕行<sup>2</sup>, 高橋 勉<sup>2</sup>, 三浦 昌朋<sup>1</sup>

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医学専攻機能展開医学系小児科学講座

**【目的】**新生児の動脈管開存症治療にはインドメタシンが推奨されているが、新生児へのインドメタシン投与は血糖低下の副作用が起るため、血糖値をモニタリングすることが望まれている。しかし実臨床で、新生児の血糖低下発現頻度の報告は少ない。そこでインドメタシンを投与した新生児を対象に、血糖低下発現状況ならびにそのリスク因子について調査した。

**【方法】**2010年1月～2017年3月までに未熟児動脈管開存症と診断され、インドメタシンを初回投与した新生児22名を対象とした。診療録より患者背景（日齢，在胎週数，体重），ならびにインドメタシン初回投与量，投与前後の血糖値，血糖値の測定時間，糖質補充の有無，インスリンの使用について後方視的に調査した。本研究は，倫理委員会の承認を得て実施した。

**【結果】**インドメタシン投与の際に予防的に糖質投与速度（GIR）増加を行っていたのは4例あり，投与後の血糖低下の発症率は0%であった。GIR増加のない14例においては投与後4例に血糖低下（変化率：-31.1%），また上昇（変化率：26.4%）も4例見られた。インドメタシン投与以前に低血糖治療としてのGIR増加が4例あった。変化率と相関のある因子はなかった。

**【考察】**以上より，副作用予防として糖質補充の有用性が示唆されたが，インドメタシン投与による血糖値変化は低下のみならず上昇する症例もいることから，投与前後はこまめな血糖値の測定が求められる。

第27回日本医療薬学会年会（平成29年11月3～5日）

## ゲフィチニブの薬物動態に及ぼす胃酸分泌抑制剤の影響

○横田 隼人<sup>1)</sup>, 小林 裕幸<sup>1)</sup>, 佐藤 一洋<sup>2)</sup>, 奥田 佑道<sup>2)</sup>,  
伊藤 宏<sup>2)</sup>, 三浦 昌朋<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>秋田大学医学部附属病院 薬剤部、<sup>2)</sup>秋田大医呼吸器内科学

**【目的】**ゲフィチニブはヒスタミン H2 受容体拮抗薬(H2RA)やプロトンポンプ阻害薬(PPI)との併用により、その溶解性が低下し、血中濃度が低下すると考えられている。しかし実際に臨床用量において、この相互作用がどの程度起こるのかを詳細に検討した報告はなく、臨床現場において胃酸分泌抑制剤の処方提案内容に各施設間で違いがみられる。今回我々はゲフィチニブの薬物動態に及ぼす胃酸分泌抑制剤の影響について検討を行った。

**【方法】**倫理委員会の承認を得、同意を得たゲフィチニブ 250mg 服用非小細胞肺癌患者 47 名を対象とした。胃酸分泌抑制剤の非投与群をコントロール群 (n=24)、PPI を1日 1 回 8:00 に投与した群 (n=9)、18:30 に投与した群(n=6)、およびH2RAを 1 日 2 回 8:00 と 18:30 に投与した群(n=8)との間で、併用開始 day15 のゲフィチニブの体内動態を比較した。

**【結果】**コントロール群と比べて PPI 朝、夕服用群共にゲフィチニブの血中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-24}$ )は有意に低下した (それぞれ 13,103 vs. 8,418 ng·h/mL,  $P=0.015$ 、および vs. 8,696 ng·h/mL,  $P=0.049$ )が、PPI 服薬タイミングによる差は観察されなかった。一方、H2RA 服用群では、ゲフィチニブ  $AUC_{0-24}$  は低い傾向にあったが、有意差は確認されなかった(13,103 vs. 10,397 ng·h/mL)。いずれの群においてもゲフィチニブの最高血中濃度到達時間( $T_{max}$ )は6-8 時間であった。

**【考察】**PPI の服用タイミングに関わらず、併用によってゲフィチニブ  $AUC_{0-24}$  は有意に低下しており、PPI 併用は避けるべきと考える。一方、H2RA を1日 2 回投与した場合、ゲフィチニブの  $AUC_{0-24}$  低下は統計学的に認められなかったが、影響を受ける可能性は否定できなかった。ゲフィチニブ単剤の  $T_{max}$  は 8 時間であること、H2RA の影響は 4 時間以降に見られること、そして H2RA の効果持続時間を考慮すると、ゲフィチニブとの相互作用は、H2RA1日 1 回夕投与することで、最も回避できると考える。

## ジェムザール注射用からゲムシタビン点滴静注液「ホスピーラ」の切替えにおける血管痛についての検討

○遠藤 征裕 山田 郁恵 平泉 達哉  
由利組合総合病院 薬剤科

### 【目的】

外来化学療法における化学療法施行患者は年々増加し続けている。ジェムザール注射用(以下先発)は複数がん種の適応を有しており、使用頻度の高い薬剤である。乾燥凍結製剤である先発の問題点として、溶解性が悪く作業時間の増加や針の2回刺しによる漏出のリスク増加などが挙げられる。液剤であるゲムシタビン点滴静注液「ホスピーラ」(以下後発)においてはこれらの問題を解決できるものとして期待されている。

しかし、先行発売品の液剤においてはpHの低下による血管痛の増加が報告されている。今回、同一患者において先発・後発使用時の血管痛について評価・検討を行った。

### 【方法】

2016.3-5の期間に、先発・後発の両薬剤を使用した患者22名を対象とし、調査票を用い評価を行った。評価項目として血管痛の発現割合、血管痛の強さとしてFace scale(以下FS)でスコアリングし、持続時間などについて調査を行った。

### 【結果】

先発使用患者における血管痛の発現割合は18.2%(4/22)であり、FSは1:2名、2:1名、3:1名。後発使用患者における割合は40.9%(9/22)であり、FSは1:5名、2:4名であった。Fisher's exact testを行ったところ $p=0.1854$ であり、有意差は得られなかった。また症状の持続時間について先発は0-10分:3名、0-30分:1名、後発は0-10分:7名、0-20分:1名、0-30分:1名であった。

### 【考察】

先発から後発へ変更による血管痛について調査を行ったところ、発現割合は増加したものの、有意差は得られなかった。後発のFSによる血管痛の強さの評価においてもFSがすべて1・2であり、ピリピリするまたは重苦しいとの表現で苦痛による治療継続が困難な症例は見受けられなかった。また当院では対象患者に温罨法を施行しており、血管痛の症状は速やかに改善されていた。

### 【結論】

先発から後発への切替えは軽症の血管痛の発現割合は増加するものの有意差はなく、血管痛の強さも軽度であり治療継続に支障はないと考えられる。

第27回日本医療薬学会年会(2017年11月3日~5日)



## 腎移植患者におけるタクロリムスと併用薬との薬物動態学的相互作用に関する検討

○熊谷 優<sup>1)</sup>、加賀谷 英彰<sup>1)</sup>、新岡 丈典<sup>1)</sup>、齋藤 満<sup>2)</sup>、井上 高光<sup>2)</sup>、  
沼倉 一幸<sup>2)</sup>、羽瀧 友則<sup>2)</sup>、佐藤 滋<sup>3)</sup>、三浦 昌朋<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>秋田大学医学部附属病院 薬剤部、<sup>2)</sup>秋田大学医学部泌尿器科、

<sup>3)</sup>秋田大学腎疾患先端医療センター

【目的】タクロリムスは CYP3A4/5 および P 糖タンパク質の基質となるため、これらの活性を変化させる薬剤との併用によって、タクロリムスの血中濃度が変動し、投与量の調整が必要となる。しかし血中濃度の変動率は患者間で異なる。今回、腎移植患者を対象に、CYP3A5 遺伝子多型および併用薬別にみた薬物動態学的相互作用の程度の違いについて検討を行った。

【方法】倫理委員会の承認を得、同意を得たタクロリムス服用腎移植患者のうち、ベラパミルおよびクラリスロマイシンを併用していた患者、それぞれ 6 名および 8 名を調査対象とした。各併用薬の投与前後におけるタクロリムストラフ濃度( $C_0$ )の上昇率を、CYP3A5 遺伝子多型間で比較し、さらに投与量で補正した  $C_0(C_0/D)$ の上昇率を、併用薬間で比較した。

【結果】各併用薬投与後において、タクロリムスの  $C_0$ は有意に上昇した( $P=0.009$ )。CYP3A5 遺伝子多型別にみた  $C_0/D$ の上昇率は、*CYP3A5\*1* アレル保有者群( $n=7$ )と比較し、*\*3/\*3*群( $n=7$ )で高い傾向にあり、患者間変動も大きかった(それぞれ 0.33 vs. 1.14,  $P=0.064$ 、レンジ:-0.12-1.63 vs. 0.42-4.25)。一方、ベラパミル併用群とクラリスロマイシン併用群間では、 $C_0/D$ の上昇率(それぞれ 0.75 vs. 0.76,  $P=0.699$ )に有意差はなかった。

【考察】ベラパミルとクラリスロマイシンは CYP3A および P 糖タンパク質の活性を阻害するため、他科からの処方時においては、注意が必要と考える。この相互作用の程度は *CYP3A5\*3/\*3*患者において高かったが、こうした患者はタクロリムスが CYP3A4 のみで代謝されるため、併用薬による血中濃度上昇の影響がより強く現れたと考えられる。相互作用の程度を理解する目安として CYP3A5 多型解析は有用と考える。

第 27 回日本医療薬学会年会 (平成 29 年 11 月 3~5 日)

## PBPM を目指したせん妄治療におけるフローチャートの導入

○吹谷真紀子、八代佳子、齊藤伸、鈴木ひとみ、工藤和彦、一関美江子、  
篠田和人、仙葉悠紀、木元健寛、山崎恵葉、水沢重則、後藤敏晴  
秋田県立脳血管研究センター 薬剤部

【目的】せん妄については、看護師が毎日 ICDSC というスクリーニングツールで評価しているが、ICDSC スコアが 4 点以上でせん妄と評価されることが多く、夜間不穏等への対応に苦慮している。そこでせん妄治療への介入として、薬剤師が医師と協働して適切な薬物療法について取り組むこととした。

【方法】せん妄治療に適切な薬剤が選択出来るよう[1]～[3]を作成した。[1]せん妄治療薬の特徴についての一覧表 [2]せん妄治療薬を選択するためのフローチャート(以下 FC)として、「夜間不眠対策の FC(A)」と「せん妄治療における FC(B)」 [3]薬剤によるせん妄の副作用を確認することを目的としたせん妄が惹起される可能性がある薬剤の一覧表。院内全体への導入に先行して、循環器科病棟で取り組むこととし、FC 活用を開始した。

【結果】医師と協働して以下の方法で介入した。(1)持参薬についてせん妄の原因となる薬剤の継続の可否を判断する。(2) ICDSC スコアによって薬剤の選択を行う。スコア 1～3 点はせん妄予備群とし FC(A)、スコア 4 点以上はせん妄発症とし FC(B)を使用する。患者の病態等を考慮して、主治医が(1)～(2)を行うが、病棟薬剤師も患者の ICDSC スコアを確認し、中止薬の提案と薬剤の選択について医師へ情報提供することとした。また、FC は適宜見直しをし、修正を加えた。

【考察】医師と協働して作成したことで、医師が使いやすく、適切な薬物療法の FC が出来上がった。今後循環器科病棟で経験した症例を参考に、PBPM に基づく薬剤師による処方オーダー等も視野に入れ、院内全体への導入を検討していきたい。

第 27 回日本医療薬学会年会(平成 29 年 11 月 4 日)

## 抗菌薬適正使用支援に向けた秋田県薬剤師感染制御研究会における新たな取り組み

○齊藤伸、藤原洋之、今村亘、高橋満里、佐々木修、石田良樹、後藤敏晴  
(脳研、市立秋田、秋田赤十字、五十嵐記念、中通総合、市立横手)

【目的】日本医療薬学会年会の前日に全国の薬剤師を対象とした抗菌化学療法認定薬剤師講習会が開催されている。平成28年9月に細菌性髄膜炎をテーマとした全国の講習会に参加し、その後、秋田県病院薬剤師の感染制御研究会、通称APICSで同様のワークショップ(WS)を開催した。今回、WSの前後にアンケートを行い、薬剤師のみで企画したWSの質について評価したので報告する。

【方法】参加者42名。WS前に病態や感染症の知識を確認する質問を行った。WSでは細菌性髄膜炎の症例を題材に、病態、検査、微生物、治療薬に関する質問を行いグループによる検討と発表、演者による解説を行った。WS終了後、難易度や満足度、仕事への有用度、次回WSに対する期待度を調査した。【結果】参加者42名の背景について、年齢は20代51%、30代27%、その他22%。性別は男：女が56：44。勤務先の病床数は400床以上59%、200～400床24%、100～200床15%、不明2%だった。WS前に実施した5つの質問については、平均点が $2.8 \pm 1.3$ 点だった。WS後のアンケートについて、難易度の評価では「今回の内容は難しかった」が93%、理解度の評価では「理解できた」が98%、仕事への有用度の評価では「役に立つ」が100%、次回WSに対する期待度の評価では「次回もまた参加したい」が98%だった。

【考察】日本医療薬学会年会の前日に開催している抗菌化学療法認定薬剤師講習会では、感染症治療に携わる医師が提示した症例をもとに、どのように考えて診断し抗菌薬を選択するか解説する。この講習会を参考にWSを構成することで、薬剤師のみによる企画でも満足度が高く、今後の仕事に有用性の高いWSを地域で開催できる可能性が示唆された。

【結論】抗菌化学療法認定薬剤師講習会を参考にASに向けたWSを企画していきたい。

第27回日本医療薬学会年会(平成29年11月4日)