

## 第71回医薬品相互作用研究会シンポジウム

### 特別講演

平成28年5月22日(日) 11:00~12:00 第一会場(平安(右近・桜)3F)

「体内時計が生み出す薬物作用の概日リズム

～時計のぜんまい仕掛けの解明から時間薬物療法への応用へ～」

座長 山口 浩明(東北大学病院薬剤部 准教授・副薬剤部長)

演者 守屋 孝洋(東北大学大学院薬学研究科 生活習慣病治療薬学分野 准教授)

### シンポジウム

平成28年5月22日(日) 13:30~15:00 第一会場(平安(右近・桜)3F)

「これから必要とされる薬剤師能力とは何か

～様々な立場から医薬品相互作用マネジメントを考える～」

座長 金光 祥臣(東北大学大学院薬学研究科 がん化学療法薬学分野)

菅原 秀樹(調剤薬局ミツテル)

SD-1. 当院の臨床研究支援センターにおける薬剤師の役割

三村 享(信州大学医学部附属病院 臨床研究試験センター)

SD-2. 当院における高度救命救急センターとICU病等での薬剤師業務

吉野 太朗(新潟大学医歯学総合病院 薬剤部)

SD-3. これから必要とされる薬剤師能力とは何か

病棟薬剤師の立場から

鈴木 寿樹(東北大学病院 薬剤部)

SD-4. 調剤薬局を取り巻く時流とその対応

～患者さんから求められる薬剤師になるために～

堀江 勝洋(株式会社 アップルケアネット 薬局アップルケアネット保原店)

会場 ホテルハマツ

〒963-8578 福島県郡山市虎丸町3-18

TEL: 024-935-1111 FAX: 024-935-1126

日本病院薬剤師会東北ブロック第6回学術大会との合同開催

テーマ 今こそ変革の時、地域やチームに信頼される病院薬剤師への第一歩

## 体内時計が生み出す薬物作用の概日リズム ～時計のぜんまい仕掛けの解明から時間薬物療法への応用へ～

守屋 孝洋 東北大学大学院薬学研究科 生活習慣病治療薬学分野 准教授

【はじめに】私たちヒトのからだの様々な働きは1日の時刻で変化することがよく知られています。睡眠と覚醒などに代表されるこれら24時間周期の生体機能の振動現象は日内リズム、または概日リズムと呼ばれていて、体内時計によって内的に生みだされています。概日リズムは元来、地球の自転に伴う24時間周期の環境変動に対する生物の適応機構として働いていると考えられていますが、原核生物から哺乳類まで地球上のほとんどの生物で見られる現象です。ヒトにおいて、概日リズムは睡眠覚醒だけでなく、深部体温、メラトニン等のホルモン分泌、免疫機能、心血管機能、肝薬物代謝、気分や学習能力など様々なレベルで観察されます。また、脳血管障害や気管支喘息など多くの疾病の症状が1日の時刻で変化したり、その発症が特定の時刻帯に好発することも分かってきました。さらに、それらの病気のリズムに関係し、薬物の主作用や副作用の大きさも服薬時刻によって大きく変化することも実験動物モデルやヒトを対象にした研究から明らかになっています。それらを考慮し、主作用が著しくあらわれ、そして副作用を最小限に抑えることのできる時刻に薬物を効果的に投与する「時間薬物療法」が、抗がん剤等のいくつかの薬剤で、特に欧米を中心にして臨床応用されつつあります。一方、体内時計の働きを薬物や光でコントロールすることによって睡眠障害や気分障害等を治療する「生体リズム調整療法」も近年、注目を集めています。したがって、体内時計が働く機序を分子レベルで明らかにし、病気や薬の効き方における日内リズムがあらわれる仕組みを理解することは、私たち薬剤師にとっても極めて重要なことであり、医薬品適正使用を推進するためにも有益な情報をもたらすものと思われれます。

【時計遺伝子について】「体内時計が働く仕組み」については、1997年にヒトで初めて「時計遺伝子」が発見されたことが契機となり、細胞内で日内リズムが生み出される分子メカニズムモデルが提唱されるに至りました。すなわち、十数種類の時計遺伝子はすべて転写調節因子をコードしていて、自身あるいは互いの遺伝子発現をポジティブあるいはネガティブに調節し合うことによって細胞内で遺伝子発現の概日振動が生み出され、これがリズム発振源となり細胞内あるいは細胞外へ波及していき、様々な生命現象における日内リズムが生み出されるといったモデルです。一方、時計遺伝子がどのようなプロセスを経て病気の日内リズムを生み出すのかについては多くの研究がなされているにもかかわらず、十分には明らかにはなっていません。

【時間薬物療法と生体リズム調整療法】本講演ではまず、病気や薬の効き方における日内リズムを生み出す体内時計の基本的な性質や、その分子的実体である時計遺伝子の働く仕組みを概説し、どのような疾患に日内リズムがあるのか、どのような薬物の作用に服薬時刻依存性があるのかについて時間薬物療法の最前線を含めて紹介させていただきます。さらに、体内時計が正しく働くためには適切な時間帯に光を浴びることが必要ですが、光がどのように体内時計の働きを調整するのか、その疾患治療における有用性について、私たちの実験動物モデルを用いた研究成果も含めて紹介いたします。また、細胞分裂と体内時計の間にも密接な関係があり、腫瘍細胞の分裂活性には日内リズムが認められます。細胞の分裂活性に日内リズムがあるのであれば当然、抗癌剤の効き方にも服薬時刻依存性があると予想されますが、実際に5-FU やオキサリプラチンの投与量をクロノポンプなどを用いて1日の時刻で変化させる時間治療を施すと、副作用の発現率が低下し、治療成績が向上することが報告されています (LviF et al., Phys Eng Sci. 2008)。腫瘍細胞だけでなく、生体内のいくつかの正常細胞の増殖活性も日内リズムを示すことが知られていますが、私たちは成体ニューロン新生に寄与する神経幹細胞に着目し、時計遺伝子がどのような機序で細胞周期を調節しているのかについて研究を行っています。その過程で増殖因子が時計遺伝子の働きを変化させることや、時計遺伝子に変異があると増殖因子に対する感受性が変化し、神経幹細胞の増殖に異常が生じることが分かってきました。さらに、脳・海馬のニューロン新生は気分障害の発症に関係深いことが報告されていますが、SSRI等の抗うつ薬の作用における服薬時刻依存性も神経幹細胞の増殖リズムと関係している可能性も示唆されました。

【おわりに】このように体内時計は病気の発症や薬物の作用に密接に関係していることが分かってきましたが、医療面・薬物療法面における応用は緒に就いたばかりです。時間薬物療法および生体リズム調整療法をさらに発展させるための課題についても講演では考察したいと思います。

## シンポジウム「これから必要とされる薬剤師能力とは何か～様々な立場から 医薬品相互作用マネジメントを考える～」開催にあたって

オーガナイザー・座長  
東北大学薬学研究科がん化学療法薬学分野 助手 金光 祥臣

近年、薬剤師業務の変遷は目覚ましく、医療現場で求められる薬剤師の能力もより一層多岐にわたっている。特に病院における病棟薬剤業務の新設、薬局における在宅業務やかかりつけ薬剤師制度の新設は、これからの薬剤師新時代の幕開けと言っても過言ではない。そしてチーム医療、救急医療、地域医療、臨床研究への貢献が今後ますます重要視されると考えられる。しかし、このような期待に応えるための方略やアウトカムは一様ではなく、各施設ないし個々の薬剤師ごとで試行錯誤しながら進めている渦中にある。そのため、施設間連携や情報の共有が必要となっている。また、最適な薬物治療を患者へ提供するにあたり、これまで以上に患者状態や医療機器などの影響を考慮した医薬品相互作用マネジメントの成果が求められている。

本シンポジウムでは、自分自身及びこれからの薬剤師に必要とされる能力について若手薬剤師が意見を交わすことで、臨床における医薬品相互作用マネジメント業務や薬学教育の発展に結びつくアイデアを創出することを目的としている。シンポジストとして、臨床研究センターで活躍されている信州大学医学部附属病院の三村 享先生、救急センター・ICU病棟で活躍されている新潟大学医歯学総合病院の吉野 太郎先生、循環器病棟薬剤師として活躍されている東北大学病院の鈴木 寿樹先生、そして保険調剤薬局にて活躍されている堀江 勝洋先生にご講演頂く。それぞれ立場における業務内容や課題などをご紹介して頂き、その業務での薬剤師としての専門性の活かし方や成果についての発表をお願いした。また、処方箋だけでは気が付かなかった医薬品相互作用事例についても併せて紹介して頂く予定である。講演後は総合討論の時間を設け、会場の先生方と医薬品相互作用マネジメントを地域医療へどのように貢献していけば良いのか、病院と薬局はどう連携していけば良いのか、などについて討論する。

担当する業務によって「医薬品相互作用」に対する視点の角度や距離は異なるが、様々な視点からの情報を共有し、自分が見逃していたもの、もっと見る必要がある箇所、そういった新しい発見が得られるシンポジウムとなることを期待したい。

## SD-1 当院の臨床研究支援センターにおける薬剤師の役割

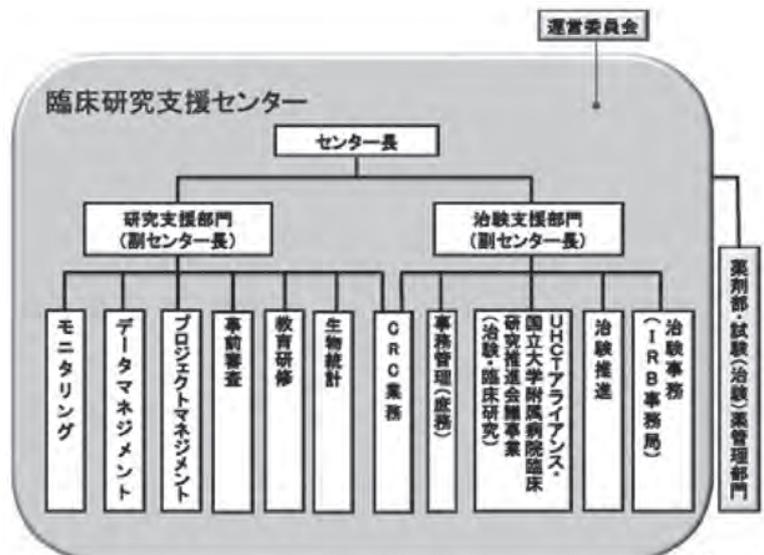
○三村 享 信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センター

昨今のアカデミアにおける臨床研究の相次ぐ不正事案により、臨床研究に対する信頼性が大きく揺らいでいる。そのような中、信州大学医学部附属病院は2014年10月1日付で、従来の治験支援を主な業務として担っていた臨床試験センターを改組し、治験支援部門に加え、臨床研究支援を目的とした研究支援部門を新設し、臨床研究支援センター（以下、当センター）として体制を整備した。2016年3月現在、当センターは総員27名の組織であり、7名の薬剤師（2名は非常勤勤務）が在籍している。各薬剤師はプロジェクトマネージャー（PM）、データマネージャー（DM）、モニター、臨床研究コーディネーター（CRC）、生物統計家等の立場から臨床研究・治験に関する支援業務を行っている。また、当センターはその他にも医師、看護師、臨床検査技師、専門職員、事務職員という多職種のメンバーから構成されている組織であり、各々専門分野の知識を生かし活動している。本シンポジウムでは、当センターで薬剤師が携わっている各業務を紹介しながら、今後の新たな薬剤師業務のフィールドに関し展望を述べていきたい。

DM は主に当院の各診療科が主管として行う多施設共同臨床研究のデータセンター業務を支援している。データセンターにおけるデータマネージャーの役割は質の高いデータを作り出すためのデータの品質管理である。主な業務内容としては症例報告書の設計支援、EDC（Electronic Data Capture）の構築、データレビュー（データクリーニング）、データセット作成、登録・割り付け業務である。また、年に数回実施されている多施設共同臨床研究における全国の研究者が一同に会する全体研究会にも参加し、EDC の使用方法やデータ入力時の注意点、研究実施中に生じた問題点に関し適宜説明し対応策の周知を行っている。

モニターは当院で実施される臨床研究のモニタリング業務を行っている。モニタリングは臨床研究の品質確保のための手段の一つであり、平成27年4月1日より「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」で侵襲を伴う介入研究に対し必須となった。モニタリングの目的は、臨床研究が適切に実施されているか確認することであり、カルテと報告されたデータの整合性のチェック等を実施している。多施設共同研究の場合は実施医療機関まで赴くオンサイトモニタリングも必要に応じ実施している。

薬剤師が各支援業務に携わる事によりDM、モニター、CRC 等の一般的な視点に加え薬学的な観点からも専門的な業務を行う事が可能となり、その結果、より質の高い臨床研究の遂行が可能となるであろう。また、今後は支援業務だけでなく、薬剤師自身が主体となり臨床研究を企画実施し、新たなエビデンスの創出や、医薬品の適正使用を推進していく必要がある。そのためには、「臨床研究を支援/ 実施できる」という薬剤師能力が必要不可欠であり、卒前の薬学6年制での教育や、卒後の生涯教育の場での臨床研究教育の充実を期待したい。



## SD-2 当院における高度救命救急センターとICU 病棟での薬剤師業務

○吉野 太朗、外山 聡 新潟大学医歯学総合病院 薬剤部

新潟大学医歯学総合病院 高次救命災害治療センター（救命センター）は、日本海側初の高度救命救急センターとして2009年10月より稼働しており、現在、集中治療4床、ハイケアユニット16床で運営されている。同じフロア内には集中治療部（ICU）病棟6床もある。近年、救急・集中治療領域に薬剤師が携わる施設が増えており、2014年11月より、当院でも救命センターとICU 病棟の2部署に対し1名の薬剤師による半日の常駐を開始した。

主な業務は、①ルート管理、②医療従事者からの相談応需、③翌日分の注射薬の取り揃え、④投薬・注射状況の把握、疑義照会や処方提案、⑤回診、カンファレンスへの参加、⑥医薬品管理などである。この6点についての現状を述べる。

①②本領域では、数多くの医薬品が経静脈的に同時に投与されるためルート管理が重要となる。指示簿の内容の確認だけでなく、実際にベッドサイドに出向き、薬剤の内容・投与ルート・ポンプの速度設定が指示通りとなっているか確認している。配合変化を起こしやすい薬剤についてはルート内の外観変化にも注意が必要である。医療従事者からの相談の多くは配合変化に関するものであり、薬剤師によるルート管理の需要の高さがうかがわれる。

③当院の救命センター、ICU病棟では、急性期部門用の部門システムを使用し、注射薬などの指示を医師が出している。一般病棟への翌日分の注射薬の払い出しは一患者一施用毎に薬剤部から払い出されるが、専用の部門システムを使用した病棟には対応していない。このため、従来は看護師が病棟常備注射薬から翌日分を準備していたが、薬剤師が常駐してからは薬剤師が取り揃え及び鑑査を行うようになった。

④⑤本領域の患者は重症であり、病態は刻々と変化する。薬学的管理を行うためには、情報収集が必要であるが、診察記録や看護記録、投薬状況に加え、ベッドサイドモニタや血液検査、血液ガス分析、人工呼吸器・血液浄化装置の使用状況など、その情報量は膨大である。治療方針も経時的に変化するので、回診やカンファレンスに参加し、確認する必要がある。

⑥本領域で使用される医薬品は注射薬が中心であり、一般病棟に比べ、麻薬、筋弛緩薬、向精神薬、特定生物由来製品、プロポフォールなど特別な管理を要する医薬品が多い特徴がある。薬剤師は、そのような医薬品の管理状況を確認する必要がある。

平成28年度の診療報酬改定により救命救急入院料、特定集中治療室管理料等を算定する治療室において、病棟薬剤業務実施加算1と同様の病棟薬剤業務を実施することにより算定される病棟薬剤業務実施加算2が新設され、今後更に、救急病棟、ICU病棟に薬剤師を配置する施設が増加することが予想される。当院でも体制を整えば、薬剤師による薬剤投与前の相互作用の確認や流量又は投与量の計算等を充実させ、病棟薬剤業務実施加算2の算定を目指したいと考えている。

本領域での当院の薬剤師業務は開始してから年数が浅く、人員も時間も限られているなかでの業務となりますが、本シンポジウムの内容が、今後、救急病棟、ICU病棟に薬剤師を配置する予定の施設において、参考にしていただければ幸いです。

## SD-3 これから必要とされる薬剤師能力とは何か 病棟薬剤師の立場から

○鈴木 寿樹、眞野 成康 東北大学病院 薬剤部

平成24年度の診療報酬改定で病棟薬剤業務実施加算が新設されたが、その背景には医師の負担軽減、薬物療法の質の向上、チーム医療の推進などがある。東北大学病院（以下、当院）循環器内科では、平成26年に医師、薬剤師、病棟・外来看護師、理学療法士を主軸としてハートチームを立ち上げた。我が国は人類未曾有の超高齢社会に突入しており、今後益々心疾患患者の急増が予想される。心不全患者は、入退院を繰り返すと予後が悪化すると考えられており、早期発見と適切な治療による再入院率の低下が、患者のQOL改善や死亡率の低下に繋がると考えられる。再入院は、医学的要因だけでなく、塩分・水分摂取、運動、服薬遵守状況などにも左右されるため、多職種による包括的な心不全患者の管理が注目されており、慢性心不全治療ガイドラインでは「多職種による自己管理能力を高めるために教育・相談支援」がClass Iとして位置づけられている。このような背景から、ハートチームでは「早期退院、再入院予防、自己管理能力向上」を目標に掲げ、以下の取り組みを行っている。

①合同カンファレンスの実施：カンファレンスでは、病態、服薬や栄養状況、精神状況、家族環境における問題点の把握のほか、最大限の治療ができているかを確認することに重点をおき、治療方針やチーム共通の目標に向かって実際に何をすべきかを話し合っている。薬剤師は、患者の状態や治療方針に合わせ、薬剤の開始や中止を提案している。また、患者の服薬アドヒアランスに関して、看護師の意見や家族環境などを踏まえ、後方支援者と情報共有することにより、一包化の必要性や個々の患者に合わせた薬の選択、剤形や用法の変更などを提案し、服薬アドヒアランスの向上に繋がるよう努めている。

②心不全手帳の作成：患者の自己管理支援と医療者による説明を1本化する媒体として、当院独自の心不全手帳を作成し、使用開始した。薬剤については、これまでの薬剤情報提供書だけでは降圧薬として認識され、自己中断されることが多いβブロッカー、RAS系阻害薬、抗アルドステロン薬の3剤を中心に掲載している。薬剤師は、心不全手帳を用い、これら3剤が心不全予防に重要であることを患者に正しく理解してもらうよう努めている。

③多職種参加型勉強会の開催：医療従事者の知識向上を目的に、医師、薬剤師、看護師、理学療法士、栄養士、リエゾンナースなどで、月1回の勉強会を開催している。各職種が個別に活動し、それぞれの患者に対する介入内容がお互いに分からないようなこれまでの状況はなくなり、共通の認識を持って患者に対応可能となった。

④患者スクリーニングの開始：介入を必要とする患者を選択するため、入院患者を対象にスクリーニングを開始した。その中で、薬剤師はMAS-4 1)、服薬コンプライアンス尺度 2)、服薬アドヒアランス尺度 3)を参考にオリジナルの尺度を作成し、それをもとに服薬遵守に関するスクリーニングを実施している。例えば「それぞれの薬の服薬理由を知っていますか」「重大な副作用や服薬の注意点を知っていますか」に「いいえ」と答えた患者には、きちんと理解してもらうことに重点をおいて指導している。また、「自分だけの判断で薬を飲むのをやめることがありますか」「薬を飲むことに無関心ですか」「薬を飲み忘れますか」に「はい」と答えた患者の場合、その原因や理由を十分に把握したうえで、服薬の重要性や必要性を説明し、剤形や用法の変更、薬剤の削減などを医師に提案し、服薬アドヒアランスの向上に努めている。

ハートチームの活動は始めたばかりであり、「早期退院、再入院予防、自己管理能力向上」に関するアウトプットについて引き続き調査する必要がある。また、現在のスクリーニング法を改善して、服薬遵守に関するスクリーニング法を早急に確立することも重要である。さらに今後の課題として、こうした活動の成果を数値化し、エビデンスの構築に繋げること、また、院内だけでなく、地域包括ケアシステムの中で病診薬連携を構築したい。

これらの現状や課題を踏まえると、これからの薬剤師には、チーム医療におけるコミュニケーション能力や、臨床における問題を研究し、そこからエビデンス構築できるような問題解決能力が重要と思われる。さらには、地域包括ケアシステムの中で、病院薬剤師として何ができるか、どのような能力が必要であるかについて、今後考えていきたい。

### 【引用文献】

- 1) Morisky, D., et al., Med Care, 24, 67-74 (1986)
- 2) 平塚祥子ら、薬学雑誌、120、224～229 (2000)
- 3) 上野治香ら、日本健康教育学会誌、22、13～29 (2014)

医薬品相互作用研究  
シンポジウム  
40 (1-2) 8 (2016)

## SD-4 調剤薬局を取り巻く時流とその対応 ～患者さんから求められる薬剤師になるために～

○堀江 勝洋 株式会社 アップルケアネット 薬局アップルケアネット保原店

### 【はじめに】

高齢化に伴い増え続ける医療費を抑えるため、政府は、2025年の病院ベッド（病床）数を現在よりも16万～20万床減らし、115万～119万床とする目標を示した。手厚い医療を必要としていない30万～34万人を自宅や介護施設での治療に切り替える方針転換を打ち出した。それに伴い、『地域包括ケアシステム』の理念が提唱され、薬剤師は「地域医療の担い手」として新たな活躍のフィールドが求められている。

### 【現在】

患者さんが複数のかかりつけ医を受診して門前の調剤薬局から薬をいただく従来の構造では、調剤薬局の薬剤師は併用薬を把握するためにお薬手帳を活用して、相互作用や重複投与の確認、副作用予防などの薬の適正使用に努めている。平成28年の調剤報酬改定では、薬剤師による服薬管理の重要性が再認識され、お薬手帳の普及と活用を推進するため施策が打ち出された。

### 【今後】

高齢化社会に伴い、寝たきりや歩行困難のため、受診や処方薬の受け取りが困難となった患者さんが増加している。さらに、高齢による理解度の低下、認知症による薬の不適切な管理や使用は喫緊の社会問題でもある。厚生労働省による調査では、薬が適正に服用されずに、家に残っている残薬の総額が、年475億円にも上ると報告している。このような状況により、調剤薬局は、従来までの薬局店舗での業務をこなすだけでは、社会のニーズに対応できなくなっている。すなわち、医師の指示の基に薬剤師が患者さんの自宅に赴き、処方薬の服薬指導やお薬カレンダーのセットなどの服薬支援、さらに、残薬数を把握し、処方医への残薬調整や処方提案などの連携をとるという『在宅・居宅への業務転換』が求められている。調剤報酬に「かかりつけ薬剤師加算」が新設されたこれからの時代において、「患者さんから求められる薬剤師に必要なこと」は何か、そして選ばれた薬剤師が「果たすべき責務や成果をどのようにして社会へ示していくのか」がさらに重要視されてくる。

### 【最後に】

昨今の報道による「薬歴未記載」「無資格調剤」など、薬剤師バッシングに曝されているが、その背景には「慢性的な薬剤師不足」が一つの要因と考えられる。日常の薬局業務で多忙にもかかわらず、「いつ患者さんのご自宅へ訪問するのか？」などの人的・時間的不足などの障壁は多々あると思われるが、患者さん、そして、そのご家族のご期待に応える為にも、調剤室から地域へ・在宅へ、一歩踏み出せるかが、調剤薬局薬剤師に課せられた使命であると思われる。