

日本病院薬剤師会 東北ブロック第9回学術大会

第74回 医薬品相互作用研究会シンポジウム合同開催

シームレスな薬物療法の実践

演題募集期間 2019年1月28日(月)～2月22日(金)

大会ホームページ <https://9th-tohoku-annual-meeting.com/>



会期

2019年6月1日(土)・2日(日)

会場

秋田キャッスルホテル

〒010-0001 秋田県秋田市中通一丁目3-5
TEL : 018-834-1141

秋田市にぎわい交流館AU

〒010-0001 秋田県秋田市中通一丁目4-1
TEL : 018-853-1133

秋田県立美術館・県民ギャラリー

〒010-0001 秋田県秋田市中通一丁目4-2
TEL : 018-853-8686

大会長

秋田県病院薬剤師会 会長 南雲 徳昭
(地方独立行政法人 市立秋田総合病院 薬剤部長)

主催

東北病院薬剤師会

共催

秋田県病院薬剤師会・医薬品相互作用研究会・秋田市
一般社団法人 秋田県薬剤師会

大会事務局

地方独立行政法人 市立秋田総合病院 薬剤部 (秋田県病院薬剤師会事務局)
担当：後藤 康晴 (ac880442@akita-city-hospital.jp)
〒010-0933 秋田県秋田市川元松丘町 4-30
TEL : 018-823-4171 FAX : 018-823-0175



第74回医薬品相互作用研究会シンポジウム

特別講演

令和元年6月1日(土)10:15～11:15 秋田キャッスルホテル4階 矢留の間

「臨床における薬物相互作用の発見と回避のコツ」

座長 三浦 昌朋 (秋田大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長、医薬品相互作用研究会 会長)

演者 新岡 丈典 先生 (弘前大学医学部附属病院 教授・薬剤部長)

シンポジウム

令和元年6月1日(土) 14:45～16:15 秋田キャッスルホテル4階 放光の間

「病棟業務で遭遇する各領域における薬物相互作用」

座長 加賀谷 英彰 先生 (秋田大学医学部附属病院 薬剤部)

工藤 正純 先生 (弘前大学医学部附属病院 薬剤部)

シンポジスト

1. HIV感染症の治療と相互作用

中谷 央 先生 (青森県立中央病院 薬剤部)

2. 肺がん治療時に遭遇する薬物相互作用

横田 隼人 先生 (秋田大学医学部附属病院 薬剤部)

3. リファンピシンによるCYP3A4誘導作用がポリコナゾールの薬物動態に
長期間影響を及ぼした1症例

和地 徹 先生 (石巻赤十字病院 薬剤部)

4. 臨床で遭遇する医薬品相互作用に基づくエビデンスの発信

畠山 史朗 先生 (山形大学医学部附属病院 薬剤部)

会場 秋田キャッスルホテル

〒010-0001 秋田県秋田市中通一丁目3-5

日本病院薬剤師会東北ブロック第9回学術大会との合同開催

HIV感染症の治療と相互作用

○中谷 央 青森県立中央病院 薬剤部

後天性免疫不全症候群（AIDS：Acquired Immunodeficiency Syndrome）が、1981年に報告されてから現在まで38年。ヒト免疫不全ウイルス（HIV：Human Immunodeficiency Virus）の発見や抗レトロウイルス療法（ART：Anti-Retroviral Therapy）の誕生により、HIV感染症およびAIDSの治療は日々進歩し続けている。

HIV感染症の治療は、核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）、非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）、プロテアーゼ阻害剤（PI）、インテグラーゼ阻害剤（INSTI）からなる抗HIV薬を3～4剤組み合わせるARTが基本である。現在までに多くの抗HIV薬が承認され、従来の薬剤よりも副作用が少ない薬剤や配合剤の登場が、HIV感染症患者のアドヒアランスの向上に繋がっている。さらに、HIV感染症の早期発見・早期治療により、AIDSの発症抑制やHIV感染の二次予防につながる事が報告され、現在はすべてのHIV感染症患者に対し、早期にARTを開始することが推奨されている。

HIV感染症患者の予後が改善した一方で、HIV感染症患者の高齢化が進行している。当院においても、HIV感染症患者の半数を40～50歳代が占めており、今後さらに患者の年齢層の上昇が予想される。HIV感染症患者の高齢化が進むにつれ、糖尿病や高血圧に代表される生活習慣病や悪性腫瘍等の疾患が加わることにより、他の疾患の治療薬と抗HIV薬との薬物間相互作用が懸念される。抗HIV薬はチトクロームP450に代表される多くの薬物代謝酵素に関与し、併用薬の増加により多様な薬物間相互作用が生じる可能性がある。また、薬剤以外にも健康食品やサプリメントによる相互作用や、食事の影響についても考慮する必要がある。これらの相互作用により、抗HIV薬の血中濃度が低下した場合、耐性ウイルス出現の恐れがある一方で、反対に血中濃度が上昇した場合、副作用が増強する恐れがあり、本治療において

相互作用は重視すべき点の一つと考えられる。

当院のHIV診療は血液内科が担当し、HIV診療に関わる服薬指導には血液内科病棟担当薬剤師2名がオンコールにて対応している。服薬指導では、患者のアドヒアランスが長期にわたって保たれるよう服薬継続の助言のほか、薬剤、健康食品やサプリメントとの相互作用についても重点的に指導している。最近では医療従事者のみならず、患者から相互作用に関する問い合わせも増加しており、今後のHIV診療における薬剤師の役割は、より重要となると思われる。また、現在HIV診療に携わっていない薬剤師も、将来、合併症治療の際にHIV感染症患者に関わる機会が増加すると予想されるため、抗HIV薬の相互作用について理解を深める必要がある。

本シンポジウムでは、当院で経験した症例を紹介し、HIV診療における相互作用の重要性および今後の課題等について報告する。

肺がん治療時に遭遇する薬物相互作用

○横田 隼人 秋田大学医学部附属病院 薬剤部

現在、肺癌領域で用いられる上皮成長因子受容体-チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)は、第1世代であるゲフィチニブ、エルロチニブ、第2世代のアファチニブ、第3世代のオシメルチニブの4種類の経口分子標的薬が挙げられる。特にEGFR遺伝子変異陽性患者では、1次治療に用いられる薬剤であり、呼吸器内科病棟ではこれらTKIの服薬指導は避けられない。TKIのうち、ゲフィチニブやエルロチニブなどの弱塩基性薬物は、プロトンポンプ阻害薬(PPI)やH2受容体拮抗薬(H2RA)との相互作用が報告されており、添付文書において併用注意に該当する。そのメカニズムとしては、胃酸分泌抑制剤により胃内pHが上昇し、TKIの溶解性が低下することで、薬物の吸収低下、すなわち血中濃度低下が引き起こされると考えられる。

海外の報告では、ゲフィチニブを内服した健常成人に高用量ラニチジンを併用した場合、胃内pH5以上では、ゲフィチニブのCmaxが71%減少、AUC_{0-∞}は47%減少したとする報告がある。ゲフィチニブにおいては、H2RAの服用回数や服用タイミングをずらすことで相互作用をある程度回避することはできるが、PPIは1日1回の投与で胃酸分泌抑制作用がH2RAと比較し長時間持続するため、服用タイミングをずらしても相互作用は回避できない。さらに、PPIの多くは薬物代謝酵素CYP2C19の基質であり、日本人におけるCYP2C19遺伝子多型poor metabolizerの頻度は19～23%程度であることが報告されているため、PPIによる胃酸分泌抑制効果や効果持続時間も患者間で異なる可能性がある。さらに、エソメプラゾールはランソプラゾールやオメプラゾール等のPPIと比較してCYP2C19の影響を受けにくいという報告がなされており、製剤間でも相互作用の程度が異なる。そのため、実際の臨床現場においてこれらの相互作用に対する回避方法が統一化されていないのが現状である。特に高齢者では、胃酸分泌抑制剤を併用して

いる場合が多く、これらの相互作用が避けられない状況下にある。また、日本人高齢者では無酸症が多いため、これらの制酸剤を併用していなくても胃内pHが上昇している場合もある。

こうしたTKIの血中濃度変動は、副作用の発現頻度だけでなく臨床効果に対しても影響することが報告されている。ゲフィチニブの場合、血中トラフ濃度200 ng/mL以上の曝露量をもつ患者の全生存期間は14.6カ月であるが、200 ng/mL未満では4.7カ月と有意に低下する。そのため、安全性だけでなく有効性を確保するために血中濃度モニタリングが有用な手段であると考えられる。

秋田大学医学部附属病院では、ゲフィチニブを含めたTKIの薬物血中濃度測定や遺伝子解析を行っており、得られた動態パラメータや遺伝子多型などの情報を臨床に活かす試みを行っている。本シンポジウムでは、実際にEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ内服患者に焦点を当て、ゲフィチニブの体内動態に及ぼす胃酸分泌抑制剤の服用タイミングの影響やPPIとH2RAの製剤間の影響の違い、CYP2C19遺伝子多型の影響について述べる。そこから実臨床において、ゲフィチニブを含めたTKIと胃酸分泌抑制剤との相互作用を最も回避するための方法としてどのような対策が挙げられるかを考えたい。

医薬品相互作用研究
シンポジウム
43 (3) 5-5 (2019)

リファンピシンによるCYP3A4誘導作用がポリコナゾールの薬物動態に長期間影響を及ぼした1症例

○和地 徹 日本赤十字社 石巻赤十字病院薬剤部

【緒言】

リファンピシン(以下、RFP)は肺非結核性抗酸菌症(以下、NTM症)の中でも肺MAC症のキードラッグとされる。しかし近年、肺NTM症に肺アスペルギルス症を併発する症例が報告され、アスペルギルス症の第一選択薬であるポリコナゾール(以下、VRCZ)の使用が検討される。しかし、VRCZはRFPが誘導するチトクロームP-450(以下、CYP)により代謝され、最高血中濃度および血中濃度曲線下面積が大きく低下することから両薬剤は併用禁忌になっている。これまで、RFPのCYP誘導作用は中止後も約1～2週間減弱しながら持続することや、RFPの酵素誘導作用は中止後2～3週間で影響が消失すると報告されている。今回、肺NTM症加療中に肺アスペルギルス症を続発し、RFP中止後6日目にVRCZを導入したところ、VRCZの効果減弱が遷延した症例を経験したため報告する。

【症例】

60歳代男性。X年1月に肺NTM症と診断され、RFPを含む多剤併用療法を開始した。X+3年3月に臨床症状と培養結果から肺NTM症の強い病勢および*Aspergillus terreus*の検出をもって、肺NTM症と肺アスペルギルス症の混合感染と診断。肺NTM症に対しては、RFPを中心とした多剤併用療法を行っており、両疾患の同時治療は困難とされ、VRCZ導入の時期が検討され、当院入院となった。

【臨床経過】

入院10日目までRFPを継続後中止し、ミカファンギンを先行投与。その後、入院15日目にVRCZを導入。VRCZは初日1回300mg、翌日以降1回200mgを1日2回経口投与とした。実測トラフ値はVRCZ投与後6日目かつRFP中止後11日目に0.17 $\mu\text{g/mL}$ を示し、VRCZ代謝が亢進するCYP2C19のextensive

metabolizerにおける母集団推定に基づくVRCZの予測血中濃度と比較しても著しく低値を示した。

【考察】

VRCZ代謝に対するCYP3A4の寄与は、CYP2C19がpoor metabolizer(以下、PM)の場合に増大することが示唆されている。CYP2C19のPMは本邦において高頻度であることが報告されており、本症例ではRFPによるCYP3A4誘導作用が顕著に影響した可能性が考えられる。また、感染は免疫学的に関与する遺伝子プロモーター領域へ影響し、ヒストン修飾の変化を誘発することが報告されている。さらに、ヒストン修飾の変化はRFPのCYP3A4誘導に寄与していることも明らかになっており、これも本症例に影響を及ぼした要因と考えられる。両薬剤の相互作用やCYP2C19の遺伝子多型、感染等の要因がVRCZの薬物動態に影響を及ぼした可能性が考えられ、RFP中止後もVRCZの血中濃度を頻回かつ長期間モニターする等、十分な注意が必要であることが示唆された。