

日本医療薬学会

第4回 フレッシュヤーズ・カンファランス

プログラム・要旨集

2021年6月7日（月）～13日（日） 【オンライン開催】

実行委員長

中村 敏明（大阪医科薬科大学 薬学部教授）

プログラム

教育講演

2021年6月13日(日) 15:00～16:00 (ライブ配信)

座長 中村 敏明 (大阪医科薬科大学)

フレッシュャーズに伝えたい、医療薬学研究の進め方と論文投稿

一般社団法人日本医療薬学会 会頭

大阪大学医学部附属病院 薬剤部 教授・薬剤部長 奥田 真弘

一般演題

2021年6月7日(月)~13日(日) 閲覧期間(オンデマンド配信)

2021年6月13日(日) 質疑応答セッション(ライブ配信)

O-1-1~O-1-5 (10:00~10:25) 座長 桂 敏也(立命館大学)

O-1-1 ピペリジン骨格を有する OATP 基質薬物の溶解性におよぼすアップルジュースの影響
釈迦戸 愛¹⁾、音窪 麻衣¹⁾、中村 任¹⁾、岩永 一範¹⁾

1)大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター

O-1-2 糖尿病マーカー1,5-anhydroglucitol のヒト腎近位尿細管上皮細胞 HK-2 への取り込み
足立 悠¹⁾、藤田 晋太郎¹⁾、竹林 裕美子¹⁾、本橋 秀之¹⁾、永井 純也¹⁾

1)大阪医科薬科大学薬学部薬剤学研究室

O-1-3 Caco-2 細胞へのチアミンの取り込みに及ぼす高濃度メトロニダゾールの影響

杉田 美幸¹⁾、橋本 光弘¹⁾、小川 康子¹⁾、山岸 喜彰¹⁾、工藤 敏之¹⁾、伊藤 清美¹⁾

1)武蔵野大学薬学部

O-1-4 クランベリージュースによる消化管 OATPs 阻害活性の検討とその阻害成分の探索

森田 時生¹⁾、土谷 聡耀¹⁾、秋好 健志¹⁾、矢島 広大¹⁾、片山 和浩²⁾、今岡 鮎子¹⁾、
大谷 壽一¹⁾

1)慶應義塾大学大学院薬学研究科、2)日本大学薬学部

O-1-5 OATP1A2 変異型に対する果実成分ナリンゲニン及びその配糖体の阻害特性

荒木 尚哉¹⁾、森田 時生^{1,2)}、秋好 健志¹⁾、片岡 寛樹¹⁾、片山 和浩³⁾、今岡 鮎子¹⁾、
大谷 壽一¹⁾

1)慶應義塾大学大学院薬学研究科、2)大鵬薬品工業株式会社、3)日本大学薬学部

O-2-1～O-2-5 (10:30～10:55) 座長 長井 紀章 (近畿大学)

O-2-1 フルニトラゼパム代謝における CYP 分子種の寄与率の推定

竹石 明日香¹⁾、行田 美咲¹⁾、合田 ひとみ¹⁾、山岸 喜彰¹⁾、工藤 敏之¹⁾、
伊藤 清美¹⁾

1)武蔵野大学薬学部

O-2-2 CYP2C9 各種遺伝的 variants の代謝活性に対する pH の影響

金川 謙治¹⁾、秋好 健志¹⁾、今岡 鮎子¹⁾、大谷 壽一¹⁾

1)慶應義塾大学薬学部

O-2-3 マイクロスフェアに封入された CuATSM のマウスにおける体内動態の検討

中島 慶香¹⁾、齋藤 恭兵¹⁾、明石 大希²⁾、藤村 麻衣²⁾、大池 なゆた²⁾、
深水 啓朗²⁾、高橋 秀依³⁾、佐藤 恭弘⁴⁾、児玉 浩子⁵⁾、山岸 喜彰¹⁾、
工藤 敏之¹⁾、伊藤 清美¹⁾

1)武蔵野大学薬学部、2)明治薬科大学薬学部、3)東京理科大学薬学部、

4) 帝京大学医学部附属病院小児科、5) 帝京平成大学健康メディカル学部

O-2-4 クラリスロマイシンの非線形動態の生理学的薬物速度論モデル解析

河本 琉那¹⁾、山岸 喜彰¹⁾、工藤 敏之¹⁾、伊藤 清美¹⁾

1)武蔵野大学薬学部

O-2-5 難溶性薬物の過飽和溶液の安定性に対するウルトラファインバブルの影響

木村 早百合¹⁾、今岡 鮎子¹⁾、秋好 健志¹⁾、田中 俊也²⁾、藤岡 沙都子²⁾、
寺坂 宏一²⁾、大谷 壽一¹⁾

1)慶應義塾大学薬学部、2)慶應義塾大学理工学部

O-3-1～O-3-5 (11:00～11:25) 座長 米澤 淳 (京都大学)

- O-3-1** Cefdinir の精巢上体における臨床 PK、PD 解析～精巢上体炎治療法の検討～
山下 翔大¹⁾、猪川 和朗¹⁾、宇多 真智子¹⁾、鷹取 健太¹⁾、浅野 芽依¹⁾、林 宏和¹⁾、
和田 耕一郎²⁾、定平 卓也²⁾、那須 保友²⁾、森川 則文¹⁾
1)広島大学薬学 臨床薬物治療学、2)岡山大学大学院泌尿器病態学
- O-3-2** 肥満患者におけるプロポフォール之母集団薬物動態/薬力学的解析
佐藤 一哉¹⁾、中山 紗里¹⁾、平 大樹¹⁾、米田 茉由¹⁾、栗原 二葉²⁾、小田 真也²⁾、
上島 智¹⁾、岡野 友信¹⁾、川前 金幸²⁾、角本 幹夫¹⁾
1)立命館大学薬学部、2)山形大学医学部麻酔科学講座
- O-3-3** 臨床応用を目的としたテジゾリド薬物濃度測定系の開発
沼尻 美樹¹⁾、尾上 知佳²⁾、青山 隆彦³⁾、宮本 葵³⁾、藤 秀人²⁾、松本 宜明³⁾、
辻 泰弘¹⁾
1)日本大学薬学部薬剤師教育センター、2)富山大学薬学部医療薬学研究室、
3)日本大学薬学部臨床薬物動態学研究室
- O-3-4** 新規全身麻酔薬レミゾラムとその主要代謝物の血中濃度同時定量法の構築
川村 真友¹⁾、上島 智¹⁾、平 大樹¹⁾、松浦 優²⁾、岡野 友信¹⁾、川前 金幸²⁾、
角本 幹夫¹⁾
1)立命館大学薬学部、2)山形大学医学部麻酔科学講座
- O-3-5** 各種温度条件下およびタンパク分解酵素阻害薬によるダプトマイシンの安定性
外川 和子¹⁾、尾上 知佳²⁾、藤 秀人²⁾、松本 宜明³⁾、辻 泰弘¹⁾
1)日本大学薬学部薬剤師教育センター、2)富山大学薬学部医療薬学研究室、
3)日本大学薬学部臨床薬物動態学研究室

O-4-1～O-4-5 (11:30～11:55) 座長 村木 優一 (京都薬科大学)

O-4-1 JADER を用いた免疫チェックポイント阻害薬及び PPI 誘発性腎炎の発症頻度解析

加藤 滉基^{1,2)}、水野 智博²⁾、古関 竹直^{1,2)}、伊藤 辰将²⁾、波多野 正和^{1,2)}、
高橋 和男²⁾、山田 成樹^{1,2)}、坪井 直毅²⁾

1)藤田医科大学病院薬剤部、2)藤田医科大学医学部

O-4-2 JADER を用いた腫瘍崩壊症候群の発生状況および転帰に関する調査

井上 拓人¹⁾、幡生 あすか²⁾、上田 幹子²⁾

1)大阪大学薬学部、2)大阪大学大学院薬学研究科

O-4-3 医薬品副作用データベース(JADER)を用いた薬剤性甲状腺機能障害に関する調査

谷手 紗也香¹⁾、幡生 あすか²⁾、上田 幹子²⁾

1)大阪大学薬学部、2)大阪大学大学院薬学研究科

O-4-4 2型糖尿病治療における併用薬物療法の費用対効果分析

吉田 佳代¹⁾、橋口 正行¹⁾、堀 里子¹⁾

1)慶應義塾大学薬学部

O-4-5 イルベサルタン、アムロジピン配合錠処方歴と脳心血管イベント発症との関連解析

大嶋 健太¹⁾、音窪 麻衣¹⁾、寺川 伸江^{2,3)}、岩永 一範¹⁾、角山 香織¹⁾、中村 敏明¹⁾、
早川 直樹²⁾、中村 任¹⁾

1)大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター、

2)国立循環器病研究センター薬剤部、3)兵庫あおの病院薬剤科

O-5-1～O-5-5 (13:00～13:25) 座長 伊藤 清美 (武蔵野大学)

O-5-1 中学生に対する学年縦断的がん教育の実施およびその教育効果

渡邊 理乃¹⁾、横山 郁子¹⁾、河内 正二¹⁾、園部 愛梨¹⁾、藤本 佳昭²⁾、國正 淳一¹⁾、
沼田 千賀子¹⁾

1)神戸薬科大学総合教育研究センター、2)神戸大学附属中等教育学校

O-5-2 高校1年生に対するがん教育-がんになった時のお金の話-

園部 愛梨¹⁾、横山 郁子¹⁾、河内 正二¹⁾、渡邊 理乃¹⁾、藤本 佳昭²⁾、國正 淳一¹⁾、
沼田 千賀子¹⁾

1)神戸薬科大学総合教育研究センター、2)神戸大学附属中等教育学校

O-5-3 HIF-PH 阻害薬による副作用発現：無作為化臨床試験を用いたメタ解析

中西 正範¹⁾²⁾、水野 智博³⁾、古関 竹直³⁾、高橋 和男⁴⁾、坪井 直毅²⁾、山田 成樹¹⁾³⁾

1)藤田医科大学病院薬剤部、2)藤田医科大学医学部腎臓内科学、
3)藤田医科大学医学部臨床薬剤科、4)藤田医科大学医学部解剖学Ⅱ

O-5-4 モガムリズマブの有効性及び安全性の評価：無作為化臨床試験を用いたメタ解析

三宅 玲香¹⁾²⁾、水野 智博¹⁾²⁾、中西 正範¹⁾、山田 成樹¹⁾²⁾

1)藤田医科大学病院薬剤部、2)藤田医科大学医学部臨床薬剤科

O-5-5 ナトリウム・グルコース共輸送体-2 阻害薬に関するリスク最小化活動の評価

林 剛¹⁾、舘 知也^{1,2)}、野口 義紘¹⁾、杉岡 まゆ子¹⁾、青山 智²⁾、田中 和秀²⁾、
安田 昌宏²⁾、山田 浩司³⁾、水井 貴詞²⁾、寺町 ひとみ^{1,4)}

1)岐阜薬科大学病院薬学研究室、2)岐阜市民病院薬剤部、
3)岐阜市民病院糖尿病・内分泌内科、4)岐阜薬科大学地域医療薬学研究室

O-6-1～O-6-5 (13:30～13:55) 座長 内田 まよこ (同志社女子大学)

- O-6-1** 入院患者における不眠時不穏時のプロトコルに基づく薬物療法管理の取り組みの評価
井上 卓治¹⁾、西 晃寿¹⁾
1)社会医療法人社団沼南会沼隈病院
- O-6-2** 4種レジメンで抗がん剤治療を施行した乳がん患者に対する薬局薬剤師の関わり
野嶋 芳紀¹⁾、齋藤 聡夫¹⁾、松尾 宗一郎¹⁾、邑瀬 誠¹⁾、深津 英人¹⁾
1)杏林堂薬局
- O-6-3** 抗がん剤の調製経験と調製時間の関係
下平 彩乃¹⁾、宇冢 裕基¹⁾、蘭上 圭子¹⁾、今井 富紀子¹⁾、奥 真由¹⁾、
鳥羽 英理子¹⁾、中野 智尋¹⁾、松永 典子¹⁾、吉田 芙美¹⁾、竹田 和喜¹⁾
1)金沢市立病院薬剤室
- O-6-4** 患者の自覚症状聞き取りアプリケーションの開発と評価
渡邊 聖也¹⁾、木崎 速人¹⁾、堀 里子¹⁾
1)慶應義塾大学薬学部
- O-6-5** 大量メルファラン療法による移植前処置に対するオランザピンの検討
皆川 祐亮¹⁾、諸橋 宏嗣¹⁾、池田 敦¹⁾
1)公益社団法人地域医療振興協会東京北医療センター

優秀演題賞発表・表彰

2021年6月13日(日) 16:10～16:30 (ライブ配信)

要旨集

O-1-1

ピペリジン骨格を有する OATP 基質薬物の溶解性におよぼすアップルジュースの影響

○釈迦戸 愛¹⁾, 音窪 麻衣¹⁾, 中村 任¹⁾, 岩永 一範¹⁾

1)大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター

【目的】 OATP の基質薬物である fexofenadine (FEX) や talinolol (TAL) はフルーツジュース (FJ) で服用すると、FJ 中のポリフェノールが小腸 OATP を阻害し、吸収が低下することが報告されている。一方、構造中にピペリジン骨格を有する薬物は、緑茶等ポリフェノール含有飲料との混合により溶解性が低下することを当センターでは明らかにしており、FEX はピペリジン骨格を有しているため、吸収低下に溶解性の低下が関与している可能性がある。そこで本研究では、FEX および TAL を FJ と混合した際の溶解性の変化について検討を行った。

【方法】 OATP 基質薬物として FEX および TAL を、FJ として市販のアップルジュース (AJ) を使用した。FEX、TAL いずれも服用時を想定した濃度になるように水または AJ と混合し、一定時間攪拌後、遠心分離した上清中の薬物濃度を測定した。

【結果・考察】 FEX の AJ 中での溶解性は、水と比較して 24%に低下したのに対して、TAL では 168%に上昇した。また、水と AJ の pH(約 3)の違いによる溶解性への影響は FEX では認められなかったが、TAL の pH3 緩衝液中での溶解性は水と比較して顕著に高かった。以上のことから、OATP 基質薬物のうちピペリジン骨格を有する薬物を FJ で服用した際の吸収低下の一要因として溶解性低下が関与している可能性があると考えられる。

O-1-2

糖尿病マーカー 1,5-anhydroglucitol のヒト腎近位尿細管上皮細胞 HK-2 への取り込み

○足立 悠¹⁾, 藤田 晋太郎¹⁾, 竹林 裕美子¹⁾, 本橋 秀之¹⁾, 永井 純也¹⁾

1)大阪医科薬科大学薬学部薬剤学研究室

【目的】 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) は糸球体濾過後、腎近位尿細管で再吸収されるが、D-グルコースにより再吸収が阻害されるため、直近の血糖の指標として有用性が期待されている。本研究では 1,5-AG の腎動態を明らかにするため、高速液体クロマトグラフ質量分析法 (LC-MS/MS) を用いて、ヒト腎近位尿細管上皮細胞 HK-2 への 1,5-AG の取り込みを評価した。

【方法】 モデル細胞として HK-2 を用い、細胞内 1,5-AG は LC-MS/MS による定量法を確立した。取り込み実験は、1,5-AG 含む緩衝液中で HK-2 をインキュベートし、アセトニトリルによって抽出後、定量した。さらに 1,5-AG 取り込みの時間依存性や D-グルコース共存の影響を評価した。

【結果】 1,5-AG の細胞内取り込みについて、LC-MS/MS 法で定量することが可能となった。1,5-AG の HK-2 細胞内への取り込みは、10 分まで時間依存的に増加した。さらに 1,5-AG の取り込みは D-グルコースにより阻害された。

【考察】 1,5-AG は主に尿中に排泄されることから、体内動態の解析には腎動態の詳細な解明が必要である。一方、輸送特性の解析は限られてきた。今回、LC-MS/MS 法で微量の 1,5-AG が測定可能となった。今後、阻害薬などを用いて HK-2 における 1,5-AG の輸送特性を精査することを予定している。構築したヒト腎近位尿細管上皮細胞での輸送機能解析法は、1,5-AG の腎挙動を明らかにする有効な手段と考える。

O-1-3

Caco-2 細胞へのチアミンの取り込みに及ぼす高濃度メトロニダゾールの影響

○杉田 美幸¹⁾, 橋本 光弘¹⁾, 小川 康子¹⁾, 山岸 喜彰¹⁾, 工藤 敏之¹⁾, 伊藤 清美¹⁾

1)武蔵野大学薬学部

【目的】メトロニダゾール (MTZ) 誘発性脳症はウェルニッケ脳症との病理学的類似性から、チアミン欠乏に起因する可能性が考えられている。我々はヒト結腸癌由来細胞株 Caco-2 細胞を用いてチアミン輸送に及ぼす MTZ の影響を検討してきた。本研究では、MTZ 経口投与後の消化管内を想定し、より高濃度の MTZ による影響を検討した。

【方法】Caco-2 細胞を 24-well プレートに播種し、2-3 週間培養した。単層形成を確認後、チアミン-d3 (3 μ M) および MTZ (0, 0.01, 0.1, 1, 10, 50 mM) の溶液を添加し、37°Cで7分間インキュベートした。洗浄後に 0.2% Triton 水溶液を添加し細胞を回収後、アセトニトリルを用いて除タンパク処理を行い、LC-MS/MS によりチアミン-d3 を定量した。

【結果・考察】チアミン-d3 の細胞内濃度は、単独添加群と比べて低濃度 (0.01-1 mM) の MTZ 添加群では変化が認められなかったが、高濃度 (10, 50 mM) の MTZ 添加群においては有意に高い値を示した。高濃度 MTZ により、チアミンの取り込み促進あるいは細胞内でのリン酸化阻害が生じている可能性が考えられる。

O-1-4

クランベリージュースによる消化管 OATPs 阻害活性の検討とその阻害成分の探索

○森田 時生¹⁾, 土谷 聡耀¹⁾, 秋好 健志¹⁾, 矢島 広大¹⁾, 片山 和浩²⁾, 今岡 鮎子¹⁾, 大谷 壽一¹⁾

1)慶應義塾大学大学院薬学研究科、2)日本大学薬学部

【目的】 有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1A2 と OATP2B1 は fexofenadine (FEX) などの消化管吸収を担い、薬物-飲食物間相互作用の原因にもなる。本研究では、各種果汁の OATPs 阻害活性を評価し、クランベリージュース (CJ) に強い活性を見出した。続けて、in vitro と in vivo における CJ の阻害活性を評価し、阻害成分の同定を行った。

【方法】 In vitro 評価: OATP1A2 または OATP2B1 発現 HEK293 細胞株を用いて、[3H]estrone 3-sulfate (E1S) の取り込みを指標に阻害活性を評価することで、CJ より阻害成分を同定した。In vivo 評価: マウスに FEX (3 mg/kg) と CJ を同時経口投与し、FEX の体内動態を control と比較した。

【結果・考察】 In vitro 検討において、5% CJ は、OATP2B1 を介した E1S 取り込みを 30% にまで阻害し、阻害成分として avicularin を同定した (OATP1A2 と OATP2B1 に対する IC₅₀; 9.0, 37 μM)。また、in vivo では、マウスにおける FEX の AUC_{0-23 h} は CJ との併用により約 50% に有意に低下した。以上から、CJ は FEX などの OATPs 基質薬物の消化管吸収を阻害する可能性が示唆された。

O-1-5

OATP1A2 変異型に対する果実成分ナリンゲニン及びその配糖体の阻害特性

○荒木 尚哉¹⁾, 森田 時生^{1,2)}, 秋好 健志¹⁾, 片岡 寛樹¹⁾, 片山 和浩³⁾, 今岡 鮎子¹⁾, 大谷 壽一¹⁾

1)慶應義塾大学大学院薬学研究科、2)大鵬薬品工業株式会社、3)日本大学薬学部

【目的】 有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1A2 はフェキソフェナジン (FEX) などの消化管吸収に寄与する。また、OATP1A2 の輸送活性は果実成分ナリンゲニン及びその配糖体であるナリルチンおよびナリンギンにより阻害される。OATP1A2 には輸送活性の異なる遺伝的 variants が知られているが、variants 間の阻害活性の差異は不明である。そこで本研究では、変異型 OATP1A2 の FEX 輸送能に対する各阻害剤の阻害強度を比較検討した。

【方法】 OATP1A2 variants (野生型[wt]、I13T、N128Y、A187T、T668S) を発現した HEK293 細胞株を用いて、[³H]FEX の取り込みに対する各阻害剤の阻害活性を評価した。

【結果】 OATP1A2 各 variants の FEX 輸送は、ナリンギンおよびナリルチンにより濃度依存的に阻害され、50% 阻害濃度 (IC₅₀) はそれぞれ 71.7-291、97.5-748 μM であった。このうち、A187T 変異型に対する IC₅₀ は wt の 3.41、7.67 倍と阻害活性が弱かった。また、ナリンゲニンは A187T 変異型に対してのみ阻害活性を示さなかった。

【考察】 OATP1A2 を介した FEX 輸送に対する各阻害剤の阻害活性は variants 間で異なったことから、OATP1A2 の阻害を介した相互作用は、遺伝的な影響を受ける可能性が示唆された。

O-2-1

フルニトラゼパム代謝における CYP 分子種の寄与率の推定

○竹石 明日香¹⁾, 行田 美咲¹⁾, 合田 ひとみ¹⁾, 山岸 喜彰¹⁾, 工藤 敏之¹⁾, 伊藤 清美¹⁾

1)武蔵野大学薬学部

【目的】フルニトラゼパム (FNTZ) の代謝には CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 などが関与することが明らかになっているが、それらの寄与率について一定の見解が得られていない。そこで本研究では、臨床濃度付近の FNTZ 代謝における各 CYP 分子種の寄与率を推定するため、in vitro 代謝阻害試験を実施した。

【方法】ヒト肝ミクロソーム (1 mg/mL) を用いて、ケトコナゾール (CYP3A4 阻害薬; 1 μ M)、スルファフェナゾール (CYP2C9 阻害薬; 10 μ M) あるいは N-3-ベンジルフェノバルビタール (CYP2C19 阻害薬; 3 μ M) 存在下で FNTZ (100 nM) の代謝阻害試験 (反応時間 30 分) を実施し、CYP による主代謝物である 3-ヒドロキシ体およびデスメチル体の生成量を LC-MS/MS により定量した。

【結果・考察】両代謝物の生成量は、いずれもケトコナゾール添加により最も減少した。各阻害薬により当該 CYP 分子種のみが完全に阻害されたと仮定すると、CYP3A4、CYP2C9 および CYP2C19 の寄与率 (両代謝物の合計値) は、それぞれ 83%、9% および 6% と算出された。このことから、臨床濃度付近の FNTZ の CYP 代謝には主に CYP3A4 が関与することが示唆された。

O-2-2

CYP2C9 各種遺伝的 variants の代謝活性に対する pH の影響

○金川 謙治¹⁾、秋好 健志¹⁾、今岡 鮎子¹⁾、大谷 壽一¹⁾

1)慶應義塾大学薬学部

【目的】薬物代謝活性は通例 pH 7.4 で評価されるが、肝細胞内など、生体内では異なる pH 環境が存在する。これまでに cytochrome P450 (CYP) 2C9 野性型の代謝活性は pH の影響を受けることが報告されているが、遺伝的 variants の活性に対する pH の影響は不明である。そこで本研究では、CYP2C9 の代謝活性に対する pH の影響を遺伝的 variants 間で比較することを目的とした。

【方法】CYP2C9.1, .2, .3 各 variants 発現膜画分を用いて、典型的基質 warfarin (WF) の 7 位水酸化を指標に、pH 6.5, 7.0, 7.4 および 8.0 における代謝キネティクスを評価した。各基質濃度における反応速度に、非線形最小二乗法を用いてミカエリスメンテン式を当てはめ、最大反応速度 (V_{max}) と Michaelis 定数 (K_m) を算出した。

【結果・考察】 V_{max} はいずれの variants においても pH 7.0 で最大となり、 K_m はいずれも pH の上昇に伴い増大し、どちらの変動も variants 間で類似した傾向を示した。また、固有クリアランス CL_{int} (V_{max}/K_m) は、CYP2C9.1, .2 は pH 7.0 で、CYP2C9.3 は pH 6.5 で最大となり、いずれも pH 8.0 で最小だった。pH による CL_{int} の変動は variant により異なり、3.7~6.0 倍であった。この変動は、 V_{max} よりも K_m の変動により引き起こされることが示唆された。

O-2-3

マイクロスフェアに封入された CuATSM のマウスにおける体内動態の検討

○中島 慶香¹⁾, 齋藤 恭兵¹⁾, 明石 大希²⁾, 藤村 麻衣²⁾, 大池 なゆた²⁾,
深水 啓朗²⁾, 高橋 秀依³⁾, 佐藤 恭弘⁴⁾, 児玉 浩子⁵⁾, 山岸 喜彰¹⁾, 工藤 敏之¹⁾,
伊藤 清美¹⁾

1)武蔵野大学薬学部、2)明治薬科大学薬学部、3)東京理科大学薬学部、
4) 帝京大学医学部附属病院小児科、5) 帝京平成大学健康メディカル学部

【目的】我々は、銅トランスポーターATP7A の欠損により全身の銅が欠乏するメンケス病の治療薬候補である銅錯体 diacetyl-bis (N(4)-methylthiosemicarbazonato)-copper (II)(CuATSM) の体内動態を検討してきた。本研究では ATP7A 欠損動物マク라마ウスを用いて、持続的な放出を目的とした CuATSM マイクロスフェア皮下投与後の CuATSM の体内動態を検討した。

【方法】マク라마ウスおよび対照動物 C3H/HeNCrl マウス (いずれも 25 週齢、雄性) に CuATSM マイクロスフェア 400 μ L (CuATSM 895 μ g 含有) を皮下投与した。投与 6 時間、24 時間、7 日、14 日後に尾静脈より採血し、血漿中の CuATSM および ATSM を LC-MS/MS により定量した。

【結果・考察】いずれのマウスにおいても投与 24 時間後まで血漿中に CuATSM および ATSM が検出されたことから、皮下投与したマイクロスフェアから CuATSM が放出されたことが示唆された。血漿中 CuATSM 濃度は両マウスで同程度であったが、ATSM と CuATSM の血漿中濃度-時間曲線下面積の比 (ATSM/CuATSM) は、マク라마ウスの方が約 3 倍高く、CuATSM 経口投与時と同様にマク라마ウスにおいては銅と ATSM に解離しやすいことが示唆された。

O-2-4

クラリスロマイシンの非線形動態の生理学的薬物速度論モデル解析

○河本 琉那¹⁾, 山岸 喜彰¹⁾, 工藤 敏之¹⁾, 伊藤 清美¹⁾

1)武蔵野大学薬学部

【目的】 クラリスロマイシン (CAM) は経口投与量と血中濃度時間曲線下面積との関係が非線形性を示す。本研究では、CYP3A4 に対する自己阻害により CAM の非線形動態が説明できるか確認するため生理学的薬物速度論 (PBPK) モデル解析を実施した。

【方法】 小腸・肝臓における代謝飽和、CYP3A4 自己阻害を考慮した PBPK モデルにおいて、肝臓における β (代謝/(汲み出し+代謝) のクリアランス比) を3段階 (0.2、0.5、0.8) に設定した。100、200、400、600、800、1,200 mg の CAM 単回経口投与時の血中濃度推移を再現できる薬物動態パラメータと CYP3A4 阻害パラメータ、ミカエリス定数を文献情報および当てはめ計算により見積もった。

【結果・考察】 いずれの β の場合においても、CAM の全ての投与量で血中濃度推移は概ね再現された。臨床において CAM は CYP3A4 基質の血中濃度を上昇させるが、 $\beta=0.2$ の場合は小腸・肝臓ともに CYP3A4 酵素活性が低下しなかった。 $\beta=0.5$ 、0.8 の場合は代謝飽和および自己阻害の両者の組み合わせにより非線形性が再現された。今後、本モデルおよび $\beta=0.5$ 、0.8 におけるパラメータを使用して CAM 併用による薬物相互作用を再現できるか検討する予定である。

O-2-5

難溶性薬物の過飽和溶液の安定性に対するウルトラファインバブルの影響

○木村 早百合¹⁾, 今岡 鮎子¹⁾, 秋好 健志¹⁾, 田中 俊也²⁾, 藤岡 沙都子²⁾,
寺坂 宏一²⁾, 大谷 壽一¹⁾

1)慶應義塾大学薬学部、2)慶應義塾大学理工学部

【目的】 Itraconazole (ITCZ) は水に難溶で、胃酸で溶解後、腸内では過飽和状態となるが、その安定性についてはほとんど検討されていない。Ultrafine bubble (UFB; 直径 1 μm 以下の気泡) も、過飽和の安定性に影響を与える可能性がある。本研究では、ITCZ の消化管内での過飽和の安定性に対する UFB 及び他の物理的刺激的の影響を検討した。

【方法】 37° C にて ITCZ を模擬胃液 (pH 1.2) に溶解後、空腹時模擬腸液 (pH 6.5) に添加し過飽和を再現した。ここに物理的刺激として、1) UFB 添加、2) 4° C 冷却、3) pH 変化 (pH 2.0 又は 10)、を負荷後、経時的に溶解度を測定し、過飽和の解消にかかる速度定数を算出した。なお、UFB 水は加圧溶解式 UFB 製造装置で作製した。

【結果・考察】 ITCZ の過飽和状態は pH 6.5 で 7 日間維持された。また、UFB では添加 24 時間後から、冷却ではその直後から過飽和の崩壊がそれぞれ確認された。このときの両者の崩壊速度定数は同等であった。よって、難溶性薬物の過飽和溶液は UFB により不安定化することが判明した。一方、pH を変化させても過飽和は維持されたことから、胃から腸へ移行した ITCZ 溶液は過飽和を維持していることが示された。

O-3-1

Cefdinir の精巣上体における臨床 PK/PD 解析～精巣上体炎治療法の検討～

○山下 翔大¹⁾, 猪川 和朗¹⁾, 宇多 真智子¹⁾, 鷹取 健太¹⁾, 浅野 芽依¹⁾, 林 宏和¹⁾,
和田 耕一郎²⁾, 定平 卓也²⁾, 那須 保友²⁾, 森川 則文¹⁾

1)広島大学薬学部臨床薬物治療学、2)岡山大学大学院泌尿器病態学

【目的】 第三世代セファロスポリン系薬は尿路・性器感染症で代替的に使用されるが、cefdinir (CFDN) の精巣上体への移行性、作用標的部での薬物動態学/薬力学 (PK/PD) は明らかでない。CFDN 濃度を測定した上で臨床 PK/PD 解析し、精巣上体炎治療法を検討した。

【方法】 精巣摘除術患者 6 例に感染予防として CFDN 錠 100 mg を手術前投与した。血液は 3 検体 (経時的)、精巣上体は 2 検体 (左右) 採取した。測定した CFDN 濃度をモデル解析した上で投与法をシミュレーションし、精巣上体中 CFDN 濃度が最小発育阻止濃度 (MIC) を上回る時間の割合 (T>MIC) を算出して抗菌効果を評価した (T>MIC の 70%以上で十分に有効)。

【結果】 血清に対する精巣上体の薬物濃度移行比は 0.64 ± 0.41 であった。最高薬物濃度は血清、精巣上体で平均 $0.85 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.74 \mu\text{g/g}$ であり、薬物濃度時間曲線下面積は平均 $5.69 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $4.92 \mu\text{g} \cdot \text{h/g}$ であった。MIC が $0.25 \mu\text{g/mL}$ 以下の菌に対して、CFDN の $100 \text{ mg} \times 3 \text{ 回/日}$ 、 $150 \text{ mg} \times 2 \text{ 回/日}$ 、 $50 \text{ mg} \times 4 \text{ 回/日}$ は、70%以上の精巣上体中 T>MIC を達成した。

【考察】 精巣上体炎の主要原因菌である大腸菌の CFDN 感受性 (MIC₈₀ = $0.25 \mu\text{g/mL}$) より、通常の $100 \text{ mg} \times 3 \text{ 回/日}$ を含む複数の投与法が有効な治療法として期待されることが示された。

O-3-2

肥満患者におけるプロポフォールの母集団薬物動態/薬力学的解析

○佐藤 一哉¹⁾, 中山 紗里¹⁾, 平 大樹¹⁾, 米田 菜由¹⁾, 栗原 二葉²⁾, 小田 真也²⁾,
上島 智¹⁾, 岡野 友信¹⁾, 川前 金幸²⁾, 角本 幹夫¹⁾

1)立命館大学薬学部、2)山形大学医学部麻酔科学講座

【目的】全身麻酔薬プロポフォール (PRO) は患者の実体重と専用シリンジポンプに設定した目標血漿中濃度に基づき投与される。PRO の脂溶性は高く、脂肪量がその体内動態や麻酔効果の個人間変動要因となり得る。本研究では、母集団薬物動態/薬力学的解析 (PPK/PD 解析) により患者の脂肪面積が PRO の体内動態や麻酔効果に及ぼす影響を解析した。

【方法】山形大学医学部附属病院で手術時に PRO を投与された成人患者 37 名 (採血点数・Bispectral Index による麻酔効果の評価数各 176 点) を対象とした。PRO の血中濃度や麻酔効果の時間推移はそれぞれ 2-コンパートメントモデル、薬効コンパートメントモデルに従うと仮定し、NONMEM で解析した。共変量として脂肪面積の他に年齢、体重等を解析に用いた。

【結果・考察】 PPK/PD 解析の結果、PRO の血漿コンパートメントの分布容積、PRO の薬効コンパートメントからの消失に関する 1 次速度定数はいずれも皮下脂肪面積の増加に伴って低下した ($P < 0.05$)。この結果は PRO の組織移行性と麻酔効果の持続時間の双方に皮下脂肪面積が関与することを示唆している。以上より、肥満患者においては皮下脂肪面積を考慮した PRO の個別化投与設計が有用となる可能性が示唆された。

O-3-3

臨床応用を目的としたテジゾリド薬物濃度測定系の開発

○沼尻 美樹¹⁾, 尾上 知佳²⁾, 青山 隆彦³⁾, 宮本 葵³⁾, 藤 秀人²⁾, 松本 宜明³⁾, 辻 泰弘¹⁾

1)日本大学薬学部薬剤師教育センター、2)富山大学薬学部医療薬学研究室、
3)日本大学薬学部臨床薬物動態学研究室

【目的】2018年に上市されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌治療薬のテジゾリド (TZD) は、薬物血中濃度が有効性と安全性に関係することが明らかとなってきた。従って、医療機関で本剤の薬物血中濃度が測定可能となれば、個別化投与設計へ資する情報を提供可能となる。本研究では、TZD 濃度を簡便に測定可能な高速液体クロマトグラフィー (HPLC) の測定系を確立した。

【方法】既報の TZD 薬物動態パラメーターを用いて 1000 組の薬物血中濃度シミュレーションを実施した。次に投与後 24 時間の TZD 濃度を予測し、その結果をもとに検量線範囲を作成した。TZD および内標準物質 (IS) は蛍光強度を測定することで定量した。複数回の測定実験を繰り返し正確度および精度を評価した。

【結果】TZD 投与 24 時間後の血中濃度域 (95%予測区間) は 0.09–0.42 · g/mL であった。一方、TZD の検出限界は 0.01 · g/mL、定量下限は 0.025 · g/mL であった。すなわち、TZD 0.025–10 · g/mL の範囲において、正確度は理論濃度の ±15%以内および精度 15%以下 (定量下限の正確度は理論濃度の ±20%以内および精度 20%以下) の基準を満たし、検量線は $R^2 > 0.999$ の線形相関を示した。

【考察】TZD、血清夾雑物および IS のピーク同士の干渉は認められなかった。また本測定系はヒトで想定される低濃度域まで精度よく定量でき、早期の臨床応用が可能であると考えられた。

O-3-4

新規全身麻酔薬レミゾラムとその主要代謝物の血中濃度同時定量法の構築

○川村 真友¹⁾, 上島 智¹⁾, 平 大樹¹⁾, 松浦 優²⁾, 岡野 友信¹⁾, 川前 金幸²⁾,
角本 幹夫¹⁾

1)立命館大学薬学部、2)山形大学医学部麻酔科学講座

【目的】レミゾラムは有効かつ安全性の高い全身麻酔薬として昨年上市されたが、実臨床における使用経験が少ないことから、レミゾラムによる副作用の発現頻度については不明な点が多い。本研究では、レミゾラム使用患者における薬物動態/薬力学的特性を明らかにすることを目的に、レミゾラムとその主要代謝物の血中濃度同時定量法を構築した。

【方法】EDTAを含む市販のヒト由来の血漿にレミゾラムと主要代謝物 CNS7054、内部標準物質を添加したものを試料とした。試料を十分に混和した後、固相抽出カラムを用いて精製し、試料中のレミゾラムと CNS7054 濃度は LC-MS/MS 法により定量した。レミゾラムと CNS7054 の検量線の精度は決定係数に基づいて評価した。

【結果・考察】レミゾラムおよび CNS7054 の検量線は、それぞれ 2-1000 ng/mL、20-5000 ng/mL の範囲で良好な直線性を示し、決定係数はいずれも 0.995 以上であった。第 I 相臨床試験結果から得られたレミゾラムの薬物動態学的パラメータから、レミゾラムと CNS7054 の血中濃度を算出した結果、いずれの値も検量線の濃度範囲であった。以上より、本定量法は実臨床におけるレミゾラムの薬物動態/薬力学的研究に適応可能と考える。

O-3-5

各種温度条件下およびタンパク分解酵素阻害薬によるダプトマイシンの安定性

○外川 和子¹⁾、尾上 知佳²⁾、藤 秀人²⁾、松本 宜明³⁾、辻 泰弘¹⁾

1)日本大学薬学部薬剤師教育センター、2)富山大学薬学部医療薬学研究室、

3)日本大学薬学部臨床薬物動態学研究室

【目的】抗菌薬ダプトマイシン(DAP)を用いた感染症治療では薬物血中濃度を指標とした効果および副作用の予測が可能である。一方で本剤の薬物濃度測定に関して DAP の不安定性が指摘されている。本研究は各種温度下およびタンパク分解酵素阻害薬を用い DAP 試料（血清試料・水溶液）の経時的な安定性を評価した。

【方法】高速液体クロマトグラフィーを用いて、DAP 濃度（血清・水溶液）を測定した。体温（36°C・39°C）、室温（25°C）、冷温（4°C）を仮定した温度変化およびタンパク分解酵素阻害薬を添加時の経時的な DAP 残存濃度により安定性を評価した（有意水準は 0.05）。

【結果】体温および室温を仮定した条件下における DAP 濃度の減少率は保存時間に有意に影響されることが明らかとなった。また、水溶液と比較して血清において有意な DAP 濃度の減少もみられた。冷温を仮定した条件下では DAP 濃度の有意な減少はみられなかった。そこで、体温を仮定した条件下において DAP 血清試料にタンパク分解酵素阻害薬を加えた実験を行ったところ、DAP 濃度の減少は有意に抑制された。

【考察】DAP の分解および消失には、温度の上昇、保存時間に加え、何らかのタンパク質が関与していることも示唆された。従って DAP は生体内において代謝・排泄以外の要因により血液中で分解される可能性がある。

O-4-1

JADER を用いた免疫チェックポイント阻害薬及び PPI 誘発性腎炎の発症頻度解析

○加藤 滉基^{1,2)}, 水野 智博²⁾, 古関 竹直^{1,2)}, 伊藤 辰将²⁾, 波多野 正和^{1,2)},
高橋 和男²⁾, 山田 成樹^{1,2)}, 坪井 直毅²⁾

1)藤田医科大学病院薬剤部、2)藤田医科大学医学部

【目的】免疫チェックポイント阻害薬(ICPI)による薬剤性腎炎のリスク因子として、プロトンポンプ阻害薬(PPI)が報告されているが、どの PPI が発症リスクを高めるかどうか不明である。そこで本研究では、医薬品副作用データベース(JADER)を活用し、ICPI 誘発性腎炎に各種 PPI が与える影響について解析を行った。

【方法】ICPI(ニボルマブ、ペムブロシマブ、セリムマブ、アテゾリマブ、デュバルマブ、アベルマブ)及び PPI(エソメプラゾール、オメプラゾール、ボノプラザン、ラベプラゾール、ランソプラゾール)誘発性腎炎の報告オッズ比(ROR)を算出した。さらに多変量解析にて ICPI 誘発性腎炎予測因子の同定を行った。

【結果】アテゾリマブとラベプラゾール、セリムマブとオメプラゾール・ラベプラゾール、ニボルマブとエソメプラゾール・オメプラゾール・ラベプラゾール・ランソプラゾール、ペムブロシマブとエソメプラゾール・ランソプラゾールの組み合わせにて、単独投与と比べて ROR が高い傾向を示した。また、男性患者にてセリムマブによる腎炎の発症リスクが有意に上昇した。

【考察】男性患者、又は PPI を使用している患者に ICPI を投与する際は、腎機能について特にモニタリングする必要がある。

O-4-2

JADER を用いた腫瘍崩壊症候群の発生状況および転帰に関する調査

○井上 拓人¹⁾, 幡生 あすか²⁾, 上田 幹子²⁾

1)大阪大学薬学部、2)大阪大学大学院薬学研究科

【目的】腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome, TLS) は、腫瘍細胞の溶解と大量のカリウム、リン酸、核酸の放出により生じる腫瘍学的緊急事態である。本研究では PMDA の副作用データベース(JADER)を用いて、TLS の発生状況や転帰を調査することを目的とした。

【方法】JADER の 2004 年～2019 年の有害事象報告のうち、有害事象名が「腫瘍崩壊症候群」の報告を対象とし、患者背景及び関与した医薬品の件数を集計した。さらに、報告件数の多かった医薬品について報告オッズ比を計算し、また、被疑薬や癌種ごとに転帰を集計した。

【結果】対象の報告は 927 例だった。被疑薬の件数上位 3 つはデキサメタゾン(100 件)、ボルテゾミブ(98 件)、レナリドミド水和物(84 件)で、ROR はそれぞれ 5.81, 12.94, 5.62 だった。被疑薬の使用理由は形質細胞性骨髄腫が 160 件と最多だった。転帰に占める死亡率は 22.2%だった。

【考察】TLS の被疑薬としては、抗がん剤のボルテゾミブやレナリドミド水和物が多く挙げられたほか、化学療法レジメンにおいてそれらと併用されることが多いステロイド薬であるデキサメタゾンも件数が多く出た。また、癌種別では形質細胞性骨髄腫が多く、注目を要する。

O-4-3

医薬品副作用データベース（JADER）を用いた薬剤性甲状腺機能障害についての調査

○谷手 紗也香¹⁾, 幡生 あすか²⁾, 上田 幹子²⁾

1)大阪大学薬学部、2)大阪大学大学院薬学研究科

【目的】甲状腺機能障害は様々な医薬品で有害事象として報告されているが、その詳細については不明な部分が多い。そこで、本研究ではPMDAの有害事象自発報告データベース（JADER）を用いて薬剤性甲状腺機能障害の発生状況について調査を行った。

【方法】JADERの2004年4月～2020年4月のデータから、甲状腺機能障害が報告された症例を抽出し、シグナル解析及びワイブル解析を行った。

【結果】甲状腺機能低下症は2530件の報告があり、40種の医薬品でシグナルが検出された。甲状腺機能亢進症は1827件の報告があり、39種の医薬品でシグナルが検出された。これらの医薬品のうち、添付文書の副作用又は適応上の注意に甲状腺機能障害発現のリスクに関する記載がなかった医薬品は、甲状腺疾患の薬を除いて13種であった。ワイブル解析では、甲状腺機能低下症・亢進症共に大多数の医薬品が摩耗故障型であったが、一部の医薬品は初期故障型であった。

【考察】シグナルが検出された医薬品のうち、添付文書に記載のなかった医薬品に関しては、これらの医薬品が甲状腺機能障害を引き起こすリスクについてさらなる調査が必要であると考えられる。また、医薬品によって甲状腺機能障害の発現時期に違いがあることから、各医薬品の発現時期に合わせて副作用のモニタリングを強化する必要があると考えられた。

O-4-4

2型糖尿病治療における併用薬物療法の費用対効果分析

○吉田 佳代¹⁾, 橋口 正行¹⁾, 堀 里子¹⁾

1)慶應義塾大学薬学部

【目的】2型糖尿病（DM）は心血管疾患による死亡リスクを高める。DMの併用療法で用いられるSGLT-2阻害薬（S薬）やGLP-1受容体作動薬（G薬）は心血管リスク低下作用を有するが、DPP-4阻害薬（D薬）より高額である。本研究では2型DM併用療法においてD薬をS薬又はG薬に変更した場合の費用対効果を比較した。【方法】心疾患既往歴がある2型DM患者の併用薬物療法の予後をMarkovモデルにより予測した。モデルでは心血管疾患のほか、腎疾患及び透析を考慮した。費用対効果に優れる増分費用効果比（ICER）の閾値を500万円/QALYと設定した。結果の頑健性は感度分析で評価した。【結果】D薬と比べたS薬、G薬のICERは各々185万円/QALY、131万円/QALYであった。感度分析から、D薬と比較したとき、S薬、G薬が優れるという結果の頑健性が示された。G薬と比べたS薬は、費用は高く、効果は低いことからG薬が優位であった。【考察】従来の2型DM治療の追加薬剤として、G薬が費用対効果に優れた。D薬に対するS薬、G薬のICERの差は50万円程度であり、D薬からいずれの薬への変更も経済的には許容できる。合併症ごとに検討した結果、腎不全にはG薬が、その他の合併症にはS薬の選択が推奨された。

O-4-5

イルベサルタン/アムロジピン配合錠処方歴と脳心血管イベント発症との関連解析

○大嶋 健太¹⁾, 音窪 麻衣¹⁾, 寺川 伸江^{2,3)}, 岩永 一範¹⁾, 角山 香織¹⁾,
中村 敏明¹⁾, 早川 直樹²⁾, 中村 任¹⁾

1)大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター, 2)国立循環器病研究センター薬剤部,
3)兵庫あおの病院薬剤科

【背景】降圧作用を有する配合錠は服薬アドヒアランス向上により脳心血管イベント(MACE)発症率を低下させる効果が期待されるが、関連性を示す報告は限定的である。

【方法】国立循環器病研究センターでイルベサルタン/アムロジピン配合錠を処方された患者(配合錠群)と各単剤で処方された患者(単剤群)を対象とし、ICD-10コードの後方視的調査により各群の初回処方後5年間のMACE発症を比較検討した。

【結果】死亡および追跡不能症例を除いた配合錠群209名と単剤群108名において、MACE発症延べ件数(実人数)はそれぞれ212件(103名)および104件(55名)であり、配合錠群の単剤群に対するMACEのオッズ比(OR)は0.94であった(有意差なし)。MACEのうち、脳内出血のORは0.16(95%CI, 0.03-0.66)であり、配合錠群で有意に低かった。なお、Kaplan-Meier解析の結果、MACE発現までの期間に有意差は認められなかった。

【考察】降圧薬の配合錠による服薬管理は脳内出血の発症を抑制する可能性が示唆された。今回、対象配合錠が1種類であり、単一施設での検討や少ないサンプル数が研究の限界として挙げられる。今後は、服薬アドヒアランスとの関連について評価する予定である。

O-5-1

中学生に対する学年縦断的がん教育の実施およびその教育効果

○渡邊 理乃¹⁾, 横山 郁子¹⁾, 河内 正二¹⁾, 園部 愛梨¹⁾, 藤本 佳昭²⁾, 國正 淳一¹⁾, 沼田 千賀子¹⁾

1)神戸薬科大学総合教育研究センター、2)神戸大学附属中等教育学校

【目的】がんは日本人の2人に1人が罹患する時代であり、第3期がん対策推進基本計画にもがん教育の重要性が明記されている。本学は神戸大学附属中等教育学校と連携して、中学1～3年生まで毎年異なるテーマでがん教育を実施している。そこで学年縦断的ながん教育実施による教育効果について調査した。

【方法】神戸大学附属中等教育学校（神大附属）の高校1年生130名を対象に、がん教育を行い、アンケートを実施した。対照としてがん教育を実施していない奈良女子大学附属中等教育学校（奈良女子大附属）の高校1年生117名に対して、同様にアンケートを実施した。

【結果】「がんは遺伝する確率が高い」（28.7%/10.3%）（神大附属/奈良女子大学附属）「がんは移る病気である」（94.3%/75.2%）「がんは食事や運動などの生活習慣が関係する」（82.8%/69.2%）「緩和ケアという言葉を知っている」（59.0%/36.8%）の項目で有意に差があった。

【考察】がん教育を通してがんに対する正しい知識を身につけることができたことと判明した。またがん患者に対する共感的な理解を深め、多様性を受け入れられる社会づくりに寄与すると推察される。今回の調査から、学年縦断的ながん教育実施は効果があったと考えられる。

O-5-2

高校1年生に対するがん教育－がんになった時のお金の話－

○園部 愛梨¹⁾, 横山 郁子¹⁾, 河内 正二¹⁾, 渡邊 理乃¹⁾, 藤本 佳昭²⁾, 國正 淳一¹⁾, 沼田 千賀子¹⁾

1)神戸薬科大学総合教育研究センター、2)神戸大学附属中等教育学校

【目的】 がん患者は生活費、治療費、保険等の経済面で悩むことも多い。しかし、高額療養費制度等に対する若い世代での知識不足が問題である。そこで、医療制度の正しい知識を早くから身に付けることが必要と考え、「がんになった時のお金の話」についてがん教育を実施した。

【方法】 神戸大学附属中等教育学校の高校1年生130名を対象に40分×2コマの授業を行い、授業前後に無記名自記方式のアンケートを実施した。知識に関する項目については、「分からない」を選択した回答を正しくない回答とした2値としてMcNemar検定を行った。

【結果】 「高額療養費制度を知っている」(10.5%/76.7%) (授業前/授業後)、「高額療養費制度は申請しないと受けられない」(7.0%/75.6%)、「傷病手当金を知っている」(12.8%/66.3%)、「自分の医療費の負担割合は3割である」(36.0%/62.8%)、「公的保険のしくみを知らないと得られない補助がある」(14.0%/67.4%)の項目では、正答率が有意に増加した。

【考察】 高額療養費制度等の医療費、保障、制度に関して新たに知識を身につけることができた。高校生で医療制度に関する知識を身に付けることにより、生徒が大人になった時にがんや病気で経済的に悩むことがない社会を目指すことができると考えられる。

O-5-3

HIF-PH 阻害薬による副作用発現：無作為化臨床試験を用いたメタ解析

○中西 正範^{1,2)}，水野 智博³⁾，古関 竹直³⁾，高橋 和男⁴⁾，坪井 直毅²⁾，山田 成樹^{1,3)}

1)藤田医科大学病院薬剤部、2)藤田医科大学医学部腎臓内科学、

3)藤田医科大学医学部臨床薬剤科、4)藤田医科大学医学部解剖学Ⅱ

【目的】低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素含有タンパク質（HIF-PH）阻害薬は、腎性貧血の治療に用いられているが、上市後間もない薬剤であり、副作用情報は十分でない。既に我々は daprodustat にてメタ解析を実施し、その安全性について報告しているが、本研究では、対象薬剤を他の HIF-PH 阻害薬に拡大し、無作為化臨床試験（RCT）を用いたメタ解析を実施した。

【方法】検索語は「chronic kidney disease」、「daprodustat」、「roxadustat」、「desidustat」、「enarodustat」、「molidustat」、「vadadustat」とした。該当文献について、PRISMA ガイドラインに従いスクリーニングを行い、RCT 関連文献を抽出した。抽出した文献について、プラセボ群と HIF-PH 阻害薬群について、副作用発現頻度を比較した。

【結果】各データベースで検索を実施し、15 件の RCT を得た。すべての RCT について、薬剤投与期間は 30 週間以内であった。全副作用発現頻度は、プラセボ群と HIF-PH 阻害薬群について、発現頻度に差は認められなかった。重篤な副作用および血栓塞栓症に絞り込み、追加解析を実施したところ、両群間にて上記副作用発現頻度に差は認められなかった。

【考察】daprodustat と同様、他の HIF-PH 阻害薬について安全性が確認された。本研究にて採用した RCT は、長期投与による副作用を評価しておらず、副作用発現調査を継続する必要があるが、30 週間以内の投与における、HIF-PH 阻害薬の安全性が確認された。

O-5-4

モガムリズマブの有効性及び安全性の評価: 無作為化臨床試験を用いたメタ解析

○三宅 玲香^{1,2)}, 水野 智博^{1,2)}, 中西 正範¹⁾, 山田 成樹^{1,2)}

1)藤田医科大学病院薬剤部、2)藤田医科大学医学部臨床薬剤科

【目的】モガムリズマブは、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性により抗腫瘍効果を示す抗CCケモカイン受容体4（CCR4）ヒト化モノクローナル抗体である。CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫の治療薬として2012年に承認されたが、その有効性及び副作用に関する情報はまだ少ない。そこで、我々は無作為化臨床試験（RCT）を用いたメタ解析を行った。

【方法】検索語は「mogamuizumab」「randomized」「clinical」「trial」とした。該当文献について、PRISMAガイドラインに従ってスクリーニングを行い、RCT関連文献を抽出した。対照群とモガムリズマブ投与群について、治療効果と副作用発現頻度を比較した。

【結果】各データベースで文献を検索し、2件のRCTを得た。治療効果について、モガムリズマブ投与群では、血液、リンパ節における完全寛解+部分寛解率が対照治療群に比して、有意に高かった。血小板減少の頻度は、モガムリズマブ投与群で有意に少なかった。

【考察】既存の治療法に比して、モガムリズマブの有効性及び安全性が優れていることが確認されたが、他の副作用（infusion reactionや発熱等）に関しても分析する必要があると考えられる。得られたRCTが2件と限定的であるため、今後も文献の検索を継続し解析を行う。

O-5-5

ナトリウム・グルコース共輸送体-2 阻害薬に関するリスク最小化活動の評価

○林 剛¹⁾, 舘 知也^{1,2)}, 野口 義紘¹⁾, 杉岡 まゆ子¹⁾, 青山 智²⁾, 田中 和秀²⁾,
安田 昌宏²⁾, 山田 浩司³⁾, 水井 貴詞²⁾, 寺町 ひとみ^{1,4)}

1)岐阜薬科大学病院薬学研究室、2)岐阜市民病院薬剤部、

3)岐阜市民病院糖尿病・内分泌内科、4)岐阜薬科大学地域医療薬学研究室

【目的】国内自発報告データベース（JADER）および実臨床データを使用し、ナトリウム-グルコース共輸送体-2（SGLT2）阻害薬のリスク管理計画（RMP）におけるリスク最小化活動の効果を評価した。【方法】JADERは、2004年第一四半期から2020年第二四半期に、医薬品医療機器総合機構に報告されたデータを使用した。実臨床データは、2014年6月から2018年1月に岐阜市民病院に受診もしくは入院した患者のうち、SGLT2阻害薬を服用した患者を対象とした。リスク最小化活動の実施前後における比較検討では、初めにJADERを用いて、臨床試験の報告割合と市販後の報告割合を比較した。次に、実臨床データを用いて、SGLT2阻害薬における臨床試験の発現割合と実臨床の発現割合を比較した。続いて、JADERの臨床試験の副作用発現日数と実臨床データの副作用発現日数を比較した。【結果・考察】リスク最小化活動実施前と比較して、ケトン体増加、体液量減少、尿路感染、および性器感染において報告割合の有意な上昇がみられた。低血糖およびケトン体増加において発現割合の有意な低下がみられた。体液量減少において発現日数の有意な短縮がみられた。以上より、リスク最小化活動が副作用報告割合の上昇や副作用発現割合の低下、および副作用の早期発見に貢献していることが示唆された。

O-6-1

入院患者における不眠時不穏時のプロトコルに基づく薬物療法管理の取り組みの評価

○井上 卓治¹⁾, 西 晃寿¹⁾

1)社会医療法人社団沼南会沼隈病院

【目的】 ベンゾジアゼピン系薬剤(以下、BZD)はせん妄等有害事象のリスクとなる。超高齢社会ではせん妄リスクの少ない睡眠薬選択が重要であり、入院患者には病棟薬剤師の介入が有効だと考える。日本病院薬剤師会から推奨されたプロトコルに基づく薬物療法管理を用いた当院の取り組みについて評価をした。

【方法】 医師と同意したプロトコルを導入し運用後改訂した。不眠時不穏時の指示薬をせん妄リスクに応じて規定した。導入期、投薬時に看護師がせん妄リスクの評価をして薬剤選択をした。投薬後の不穏発症に変化がないため、入院時に薬剤師と看護師が協働でせん妄リスク評価実施し、リスクに応じた指示薬を薬剤師が入力するよう運用改善した。導入期(2018年1月～19ヵ月)と改善期(2020年8月～19ヵ月)の使用薬剤と投薬後状態の評価をした。

【結果】 導入期 366名(不眠時 212名不穏時 154名)、改善期 631名(不眠時 360名不穏時 271名)に投薬され、BDZ 選択は 81.7%から 51.8%へ減少した($p < 0.001$)。投薬後の不穏が導入期 57名(15.6%)、改善期 68名(10.8%)と有意に減少した($p = 0.006$)。

【考察】 プロトコル運用を評価し手順を改善したことが睡眠薬適正使用に有効であった。

O-6-2

4種のレジメンで抗がん剤治療を施行した乳がん患者に対する薬局薬剤師の関わり

○野嶋 芳紀¹⁾, 齋藤 聡夫¹⁾, 松尾 宗一郎¹⁾, 邑瀬 誠¹⁾, 深津 英人¹⁾

1)杏林堂薬局

【目的】近年、進行再発乳がん患者の化学療法は、mTOR 阻害薬や CDK4/6 阻害薬などの内服薬が開発され、薬局での調剤の割合が増加している。さらに、これらの薬剤の登場により、進行再発乳がん患者の5年生存率は伸長しており、薬局薬剤師が一人の患者に対し、より多くの期間の治療に接することとなってきている。そこで、本研究では、2019年から4種のレジメンで抗がん剤治療を行った患者へ服薬指導を通した主に支持療法の効果や副作用のモニタリングに関して調査を行った。

【方法】2019年7月に当薬局に来店し、パルボシクリブで治療中の患者に対し、以降行われた3種の経口抗がん剤レジメンで調剤の履歴の確認、各々の抗がん剤の影響について、体調変化の聞き取り等を行い、後方視的な調査を行った。

【結果】2019年7月パルボシクリブ、2019年11月エベロリムス+エキセメスタン、2020年9月カペシタビン、2020年12月アベマシクリブとレジメンが推移した。エベロリムスで口内炎が発生したため、リドカイン入りの含嗽液を調剤し、口内炎は快方に向かった。カペシタビンでは、保湿剤による手足症候群の対策を実施した。アベマシクリブでは、間質性肺炎の初期症状を伝え、特に肺症状は出現しなかったが、下痢のため、入院され中断となった。

【考察】エベロリムス服用時では、副作用が発生しても回復し治療継続が可能になり、支持療法の効果は見られた。一方、複数のレジメンでの治療を行われているので、治療継続や副作用軽減、新たなレジメンでの治療法の理解や不安の把握のためにも、患者様の了承を得て、電話による服薬状況の確認も検討していく。

O-6-3

抗がん剤の調製経験と調製時間の関係

○下平 彩乃¹⁾, 宇夢 裕基¹⁾, 蘭上 圭子¹⁾, 今井 富紀子¹⁾, 奥 真由¹⁾,
鳥羽 英理子¹⁾, 中野 智尋¹⁾, 松永 典子¹⁾, 吉田 芙美¹⁾, 竹田 和喜¹⁾

1)金沢市立病院薬剤室

【目的】安全キャビネットは抗がん剤の暴露防止、無菌的調製に必須である。しかし、設置場所や費用の問題から中小病院では1台の場合も多く、調製依頼が重なると同時調製が行えず患者の待ち時間が長くなる。金沢市立病院では、経験的に調製件数が多い日は調製経験豊富な職員が担当しており、実際に抗がん剤の調製経験年数と調製時間には関係があるのか調査した。

【方法】金沢市立病院で採用する注射薬混注監査システムの調製履歴を用い、①経験年数による平均調製時間の変化、②平均調製時間に影響を与える因子について調査した。

(調査履歴：2015年1月 - 2020年12月、2020年4月時点で当院に勤務する薬剤師11名)

【結果】①経験年数1 - 2年目間で平均調製時間の有意な短縮が認められた。②1 - 2年目間での平均調製時間の短縮率は、1調製当たりのバイアル本数：1本が最も高く-45%、剤形別：粉末-15%、液体-35%、閉鎖式接続器具の使用：不使用時-30%、使用時-50%であった。

【考察】本研究より、抗がん剤の調製経験年数や、抗がん剤のバイアル数、剤形、閉鎖式接続器具の使用が調製時間に大きく関わる可能性が考えられた。患者の待ち時間短縮には、調製件数に加え、調製内容、調製経験年数に基づく担当調製者の決定が効果的な可能性がある。

O-6-4

患者の自覚症状聞き取りアプリケーションの開発と評価

○渡邊 聖也¹⁾, 木崎 速人¹⁾, 堀 里子¹⁾

1)慶應義塾大学薬学部

【目的】薬局における副作用モニタリングを行う上では、患者からの症状の聞き取りが重要である。本研究では、患者の自覚症状聞き取りを補助するアプリケーション（以下、アプリ）を開発し、評価することを目的とした。【方法】MedDRAのPatient-friendly Term List 23.0の用語を整理・統合することで階層構造をもつ「患者が容易に自覚可能な副作用症状リスト」を作成し、本リストを用いて部位毎に選択式で症状を聞き取るアプリを開発した。タブレットで本アプリを使用した一般成人5名を対象として、アプリの使用性等についての半構造化面接法を実施した。得られた音声データを逐語録化し、主題分析した結果を技術受容モデルにあてはめ、アプリの有用性と課題点を抽出した。【結果・考察】全ての参加者は、副作用発見を目的とした本アプリのコンセプトに対して肯定的であった。症状の表現に関する課題点が抽出された一方で、使用性は概ね問題なく、一般人でも使用可能であることが示唆された。多くの参加者は、本アプリを薬局の待ち時間に使用しておくことで薬剤師に相談しやすくなると述べた。【結論】患者が自覚した症状の聞き取りを補助し、薬剤師への相談を促進することで、副作用発見の一助となりうるアプリを開発できた。

O-6-5

大量メルファラン療法による移植前処置に対するオランザピンの検討

○皆川 祐亮¹⁾, 諸橋 宏嗣¹⁾, 池田 敦¹⁾

1)公益社団法人地域医療振興協会東京北医療センター

【目的】 移植前処置による化学療法施行後の Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV) は QOL を低下させる原因の 1 つである。当院では、2017 年より多発性骨髄腫に対して大量メルファラン療法を用いた自家末梢血幹細胞移植を積極的に行っており、移植前処置である大量メルファラン療法に Olanzapine (OLZ) の制吐作用が認められるかを調査する。

【方法】 当院で 2017 年 4 月から多発性骨髄腫に対して、大量メルファラン療法を移植前処置として施行した症例を対象とした。メルファラン投与後～24 時間を Day1。以降 24 時間ごとに Day2～Day6 と定義し、CINV の発現の有無およびレスキュー薬の使用を調査した。

【結果】 OLZ 服用群 11 名、対照群 104 名であった。CR (レスキュー薬なし、嘔吐なし) 率では服用群が対照群に比べて大きく改善が認められたのに対し、TC (CR に加えて嘔気なし) 率ではあまり差が認められなかった。

【考察】 メルファランの用量依存的に増強する嘔気嘔吐を、OLZ 服用によりレスキュー薬の回数を減らし低用量時と同等の CR 率の結果が得られたことは、大量メルファラン療法においても OLZ の制吐作用が効果的であったと示唆される。また、TC 率での差は見られなかったが、特に Day5 以降の遅発期の嘔気軽減に期待できると考えられる。本研究における限界は少ない症例数であったため、今後さらなる検討が必要である。

第4回フレッシュヤーズ・カンファランス 実行委員会

	安藤 基純	愛知学院大学
	池田 賢二	国際医療福祉大学 成田病院
	上田 幹子	大阪大学
	岡村 昇	武庫川女子大学
	桂 敏也	立命館大学
	小森 浩二	摂南大学
	高田 充隆	元 近畿大学
	高良 恒史	兵庫医療大学
◎	中村 敏明	大阪医科薬科大学
	角山 香織	大阪医科薬科大学
	西口 工司	京都薬科大学
	土生 康司	神戸薬科大学
	森田 邦彦	同志社女子大学
	森山 雅弘	兵庫医療大学
	米澤 淳	京都大学

◎実行委員長

一般社団法人 日本医療薬学会事務局
〒 150-0002

東京都渋谷区渋谷 2-1 2-1 5
日本薬学会長井記念館 7階

Tel : 03-3406-0787

Fax : 03-3406-0789