月刊薬事：第61巻　第4号　2019年3月1日発行（毎月1日発行）1959年12月26日　第三種郵便物認可　ISSN 0016-5980

月刊薬事

The Pharmaceuticals Monthly

2019
3
March
Vol.61 No.4

モニタリングから介入まで

自信をもって対応できる薬物相互作用

企画●三浦昌朋（秋田大学医学部附属病院 教授・薬剤部長）

》フロントページ　岡山県精神科医療センター
クロザピンの最適使用を目指す TDMの取り組み

》この人に聞く　荒井ママレ
薬剤師っていらなくない？ から始まる成長ストーリー

》連載
臨床ですぐに使える **薬学トリビア**

薬剤師が行うこころのケア
こんなときどうするの？

考え方がわかれば解き方がみえてくる
クリニカル・クエスチョンの解決への筋道

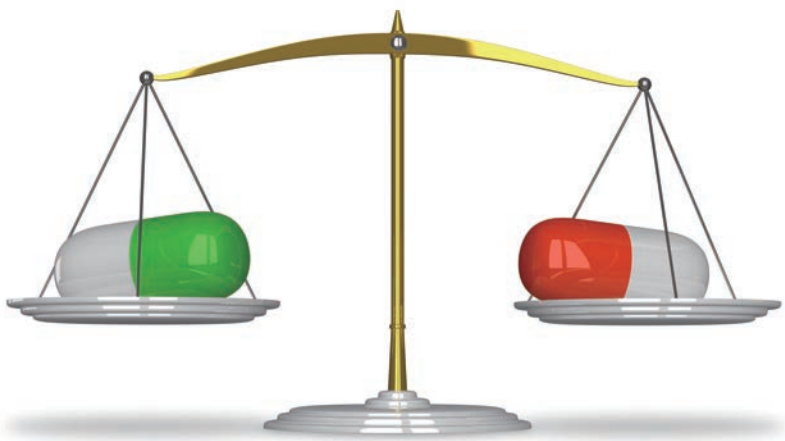
購買適正化で病院経営強化
目からウロコの薬価交渉術

3stepで考える！ **それって本当に副作用ですか？**

メカニズムから理解する
救急・急変対応 Basic Lecture

ジャーナルクラブの広場

審査報告書から見る **新薬の裏側**



じほう

月刊薬事
Vol.61 No.4 2019

Contents

モニタリングから介入まで

特集

自信をもって対応できる薬物相互作用

19 特集にあたって 三浦 昌朋
21 フルーツジュースとの薬物相互作用 赤嶺由美子，三浦 昌朋
27 分子標的抗がん薬と胃酸分泌抑制薬との薬物相互作用 大神 正広
33 抗血小板薬とPPIとの薬物相互作用 鏡 卓馬，古田 隆久
39 抗凝固薬と抗菌薬・抗真菌薬との薬物相互作用 新岡 丈典
45 HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）の薬物相互作用 大野 能之
53 抗精神病薬・抗うつ薬併用時の薬物相互作用 久保 一利，古郡 規雄
59 抗てんかん薬併用時に注意すべき薬物相互作用 山本 吉章
64 経腸栄養剤との薬物相互作用 伊東 弘樹
69 造血幹細胞移植時に遭遇する免疫抑制薬との薬物相互作用 鐙屋 舞子，三浦 昌朋
77 HIV治療時に遭遇する薬物相互作用 矢倉 裕輝
83 疼痛治療薬使用時に注意すべき薬物相互作用 内藤 隆文
87 抗不整脈薬併用時の薬物相互作用 土岐 浩介

取材

フロントページ
9 クロザピンの最適使用を目指すTDMの取り組み 岡山県精神科医療センター（岡山県岡山市）
この人に聞く
15 薬剤師っていらなくない？ から始まる成長ストーリー 荒井ママレ（漫画家）

Contents

連載

3/138 メカニズムから理解する 救急・急変対応Basic Lecture［2］
ショック―初期治療編― 小原 章敏

99 臨床ですぐに使える 薬学トリビア［11］
あれっ？ ルギー？ 宮川 泰宏

103 薬剤師が行うこころのケア こんなときどうするの？［7］
「ずっと頑張ってきたのに，なんで私ばかりこんな目にあわなければならないの！」
――怒りという感情の扱い方 清水 研，宇田川涼子

113 考え方がわかれば解き方がみえてくる クリニカル・クエスチョンの解決への筋道［5］
持続低効率血液透析（SLED）導入中の患者へのバンコマイシンの投与量について教えてください
山本 武人

121 購買適正化で病院経営強化 目からウロコの薬価交渉術［18］
フリーライダー問題を考える 中野 一夫

124 3stepで考える！ それって本当に副作用ですか？［28］
この「ショック」はボリコナゾールによるものですか？ 白根 達彦，古屋 秀和

149 ジャーナルクラブの広場 山本麻里子／中薗 健一／鈴木 義紀／桑原 秀徳／平田 純生，成田 勇樹／
松山 千容，Jessica LeClair，鈴木 真也，Alexandre Chan，Lisa Holle／木村 友絵，木村 利美

159 審査報告書から見る 新薬の裏側［26］
ローブレナ®錠25mg，100mg（ロルラチニブ） 佐藤 弘康

その他

92 書評 薬の作用が手に取るようにわかる本
94 薬事セレクション
95 ニュースレター
164 書評 薬剤師のための 基礎からの検査値の読み方
170 次号予告・編集部より

バックナンバー，無料で見られます

- 本誌の年間購読を契約されている方は，ユーザー登録していただくことで，じほうの特設サイト「MagPlus」（http://magplus.jiho.jp/）から2006年～最新号までを無料で見ることができます。
- 登録方法の詳細はhttp://magplus.jiho.jp/common/registration.html（MagPlusのご利用について）まで。『magplus 登録』で検索しても行けます！

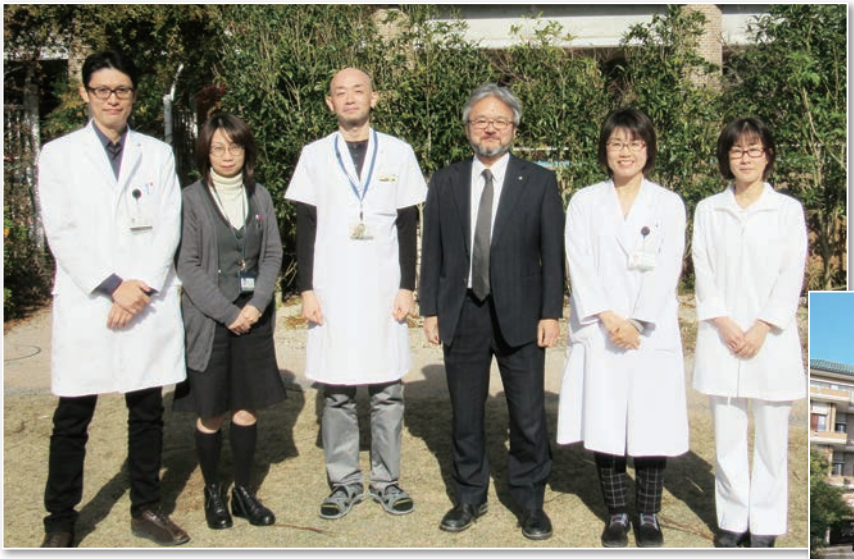
Front page

クロザピンの最適使用を目指すTDMの取り組み

岡山県精神科医療センター（岡山県岡山市）

従来の抗精神病薬では奏効しない治療抵抗性統合失調症の“切り札”として，2009年に販売が開始されたクロザピン（クロザリル®）。国内の統合失調症患者79.5万人のうち約3割，24万人もの患者が治療抵抗性，すなわちクロザピンの適応であると推計されるが，効果の優位性よりも重篤な副作用への懸念に意識が向き，臨床での使用は適応患者のうちわずか3%にとどまる。長期入院患者の外来移行に向けて多大な貢献を果たす薬と期待されながら，現場では“使いあぐねている”のが現状だ。

そんななか，255例〔全国では7,845例（2018年12月27日現在）〕の患者にクロザピンによる治療を行ってきたのが岡山県精神科医療センターだ。国内で3本の指に入る投与実績に加えて，同センターを特色づけるのがクロザピンに対する治療薬物モニタリング（TDM）。実臨床での投与設計に血中濃度測定を活用する取り組みを続けている。クロザピンをより有効に，より安全に投与する方法を確立することで，その普及を後押しし，一人でも多くの適応患者に届ける――。この使命に挑む同センターを取材した。



左から医師の矢田勇慈氏，事務の太田理香氏，薬剤師の北川航平氏，院長で医師の来住由樹氏，薬剤師の香川あずさ氏，臨床検査技師の牧田丈子氏。さまざまな職種が連携して患者の治療に当たる

病院概要（2018年）

- 病床数　252床
- 新規入院　1,407人/年（うち統合失調症圏：532人）*1
- クロザピンの導入件数　255例*2

*1：2017年度のデータ
*2：2010年1月～2018年12月のデータ

岡山県精神科医療センター

必要だとわかっていても患者に勧められない主治医の心理

「クロザピンは諸刃の剣のような薬。効果はほかのどの薬よりも秀でていて，従来の薬が効かない3割の人に唯一効く薬という位置づけになっているが，副作用への対応の難しさがある」と語るのは，岡山県精神科医療センター（以下，センター）の医師・矢田勇慈氏。無顆粒球症や心筋炎，糖尿病性ケトアシドーシスなどの重篤な副作用は，クロザピンの臨床使用が普及しない背景の一つ。平成24年度厚生労働科学研究「新しい精神科地域医療体制とその評価のあり方に関する研究」（研究代表者：安西信雄）〕によると，クロザピン治療を行わない理由として「無顆粒球症などの副作用のリスク」への心配をあげる医師は最多の38.3%に上った。

さらに，クロザピンの導入にあたっては，これら副作

この人に聞く

荒井ママレ

ARAI Mamare
漫画家

これまで，医療をテーマにした漫画の主人公といえばもっぱら医師でしたが，2018年，「月刊コミックゼノン」で，病院薬剤師が主人公の「アンサングシンデレラ 病院薬剤師 葵みどり」が連載をスタート。同年末には単行本の第1巻も発売されました。今回，作者の荒井ママレ先生に，なぜ病院薬剤師を主人公にした漫画を描いたのか，どのようにストーリーを考えているのかなど，気になるところについてお話を伺いました。

アンサングシンデレラ 病院薬剤師 葵みどり①
（荒井ママレ／医療原案 富野浩充）

薬剤師っていらなくない？から始まる成長ストーリー

■薬物治療の最後の砦として漫画になる

この漫画の出発点は，最近，産婦人科を舞台にした「コウノドリ」や病理医が主人公の「フラジャイル」といった医療をテーマにした漫画が好評なかで，コミックゼノンにはそのような漫画がなかったので，医療をテーマに新しい漫画を考えようと編集者からお話をいただいたところにあります。さらに，医師や看護師はすでに漫画やドラマなどでよく取り上げられているので，まだ一般にはあまり知られていないところにスポットライトを当てたいとのことでした。そこで，薬剤師は窓口でお薬を渡してくれるだけではなくて，「疑義照会」，「処方提案」などそこに至るまでの過程にも深く関わっていて，病気になったときに医師や看護師の次くらいに出会う機会があるから主人公にしてはどうかといわれました。しかし，正直にいうと私はこの漫画を描くまでは，薬剤師は調剤をしている薬に詳しい職人っぽい人たちというイメージでした。それでは漫画の主人公にするには厳しいと思っていたのですが，編集者から病院薬剤師は病院の中で医師や看護師にさまざまなアプローチをしながら薬物治療の安全を守っている存在で漫画になるといわれました。

■悩み，失敗しながら成長する姿に共感してほしい

それで，病院薬剤師を主人公にすることに決まったのですが，その仕事をただ紹介するだけの内容では面白くありません。だから，第1話は冒頭でいきなり「もしかして薬剤師っていらなくない？」と主人公が自問するところから始めています。これは取材をしていくなかで，いつも頑張っているのになかなか病院内で評価されてい

フルーツジュースとの薬物相互作用

赤嶺由美子*1，三浦　昌朋*2
AKAMINE Yumiko, MIURA Masatomo

Points

- ☑ グレープフルーツジュースは小腸のCYP3A/P糖タンパク質（P-gp）を阻害し，基質薬物の血中濃度上昇を引き起こす。
- ☑ グレープフルーツジュースによるCYP3A/P-gpの阻害はコップ1杯の量で引き起こされ，24時間～3日間阻害効果が持続するため，相互作用は服薬時間をずらすことでは回避できず，事前にグレープフルーツジュースの飲用を避けるよう説明が必要である。
- ☑ グレープフルーツジュースならびにアップルジュース，オレンジジュースは小腸のOATP2B1を阻害し，基質薬物の血中濃度減少を引き起こす。
- ☑ フルーツジュースコップ1杯（250～400mL）で十分にOATP2B1は阻害されるが，約4時間あけることで阻害の影響がなくなり，相互作用の影響を回避できると考えられる。

はじめに

グレープフルーツジュース（GFJ）は，医薬品と相互作用を起こし，その機序としてGFJが薬物代謝酵素であるチトクロムP450（Cytochrome P450；CYP）3Aを阻害することが知られている[1)-3)]。しかし，GFJはCYP3Aだけでなく薬物輸送トランスポータであるP糖タンパク質（P-glycoprotein；P-gp）も阻害することが明らかとなっている（図1）[4),5)]。加えてGFJは薬物の取り込みに関与する薬物輸送トランスポータである有機アニオントランスポータ（organic anion transporter；OATP）も阻害することが確認されている[5),18)]。つまりGFJは消化管内にあるCYP3A，P-gp，OATPのいずれも阻害するが，CYP3A/P-gpの阻害効果は薬物の血中濃度を上昇させ，OATPの阻害効果は血中濃度を低下させる。つまり相互作用の機序によって，併用する薬物の血中濃度を増強，あるいは減少と相反する現象をもたらす。本稿ではGFJのもつ機序について解説する。

フルーツジュースとCYP3A/P-gpを介した薬物相互作用

GFJはCYP3Aによる薬物代謝過程とP-gpによる輸送経路の両者を協調的に阻害することで，血中濃度を上昇させると考えられている。さらに，P-gpは脳や肝臓，小腸，腎臓をはじめとした多くの組織に発現し，薬物の輸送に重要な役割を果たしているが，GFJとの相互作用は薬剤を経口投与した場合にのみ起こることが知られており，薬剤を静脈内投与した場合にはGFJによる影響を受けない。すなわち，GFJとの相互作用は肝臓ではなく小腸で起きている（図1）[6)]。しかし添付文書の記載にはいまだに注射製剤（イリノテカンなど）とGFJとの相互作用について，併用注意と記載してある製品があり，過剰な情報提供や服薬指導にならないように注意を払う必要がある。

＊1 秋田大学医学部附属病院薬剤部　＊2 同　教授・薬剤部長

宮川　泰宏　MIYAGAWA Yasuhiro
名古屋大学医学部附属病院薬剤部

第11回

あれっ？　ルギー？

1 トリビア Pharmacy Trivia　サバアレルギーは，本当に「サバ」にアレルギー？

学　生：この患者は，寿司屋でサバの刺身を食べたら2時間後くらいに胃痛と嘔吐が発生したそうです。サバアレルギーとして，電子カルテに登録しておきます。

指導薬剤師：…。

学　生：どうしたんですか？　その沈黙は？

指導薬剤師：いや，「本当に“サバ”に対するアレルギーだったのかな？」，と疑問に思ってね。

「サバのアレルギー」というのは患者にアレルギー歴を聞いている際に，しばしば遭遇します。しかし，その原因には複数の可能性があります。

薬剤師が行うこころのケア

～こんなときどうするの？～

第7回

「ずっと頑張ってきたのに，なんで私ばかりこんな目にあわなければならないの！」

～怒りという感情の扱い方～

清水　研　SHIMIZU Ken
国立がん研究センター中央病院精神腫瘍科 科長

宇田川涼子　UDAGAWA Ryoko
国立がん研究センター中央病院薬剤部

第7回は…

「なんで私が病気にならなければならなかったの！」，「なんでもっと早く病気を発見してくれなかったの！」，「こんなに治療を頑張ったのに，なんで病気は再発してしまったの！」，「先生だって，きっとよくなりますよと言ったじゃないですか。あの言葉は何だったんですか？」，などなど，怒りの感情が込められている言葉を聞くときがあります。怒っている人と接することは誰にとってもストレスになりますので，できればその場を立ち去りたくなることもあるかもしれません。しかし，臨床の現場ではそういうわけにはいきませんね。

怒りの感情は人間関係を悪化させてしまうなどの破壊的な威力をもつために，暴発させて良いことはあまりありません。かといってただ単に「怒ってはいけない」と押し込めてしまっては，とっても窮屈になってしまいます。怒りの感情とうまく付き合っていくことは，自分らしく生きていくうえで大切なことです。

また，患者さんの怒りをきちんと受け止め，ケアすることは，大きな手助けにつながります。一方で，高度なコミュニケーションスキルが要求されますし，時間がかかり，感情的にも疲弊するので，医療者のストレスも大きいです。今回は患者さんの怒りとどう付き合ったらよいのか，いっしょに考えます。

登場人物

患者　竹内朋美 さん……54歳女性。右乳がん，術後，肝転移再発（ER−，PgR−，HER2−：トリプルネガティブ乳がん）。小さい頃に父親を亡くし，母親に育てられた。社会人になっても苦労が多かったが，10歳年上の夫と出会って結婚してからは，幸せな毎日だったとのこと。その夫は，乳がん罹患の1年前に脳梗塞となり，半身麻痺となる。2人の娘（36歳と32歳）がいるが，結婚して遠方に居住している。竹内さんは治療を受けながら，夫の介護を含めて家事をこなす日々である。

主治医・乳腺科の吉岡直美 先生……卒後15年目，臨床経験が豊富で患者の声にもよく耳を傾け，丁寧な診察を行っている。

担当薬剤師・薬丸 正 先生……600床の総合病院に勤務する薬剤師で10年の臨床経験がある。一生懸命で物事に誠実に取り組む人柄。清水先生とは以前緩和ケアチームでいっしょに働いていたので，患者のことで対応に困ると，ときどき病棟でつかまえて相談にのってもらう間柄。

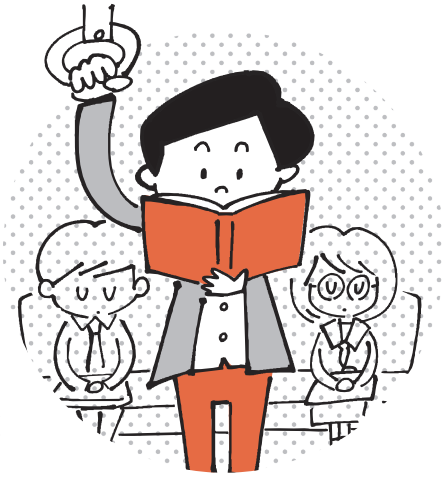
緩和ケアチーム・清水 研 先生……薬丸先生がもやもやしているときに，タイミングよく現れる精神科医。患者さんのこころのケアを行うだけでなく，医療者の心理的なサポート，難しい場面での相談にもよくのっている。

それって本当に副作用ですか？

3stepで考える！

28

通勤時間の読活



その症状は医薬品が原因なのか？！
副作用の可能性を考えるときに，脳内ではどんな考えがせめぎ合うのか？！
３つのステップで副作用を推論しよう！

本日のテーマ　この「ショック」はボリコナゾールによるものですか？

白根　達彦　SHIRANE Tatsuhiko
東京大学医学部附属病院薬剤部

この原稿を読み終わった後は

- 薬剤に起因するショックを疑ったとき，そのもっともらしさを言えるようになる。
- 血圧低下を引き起こす薬剤について知りたくなり，調べてしまう。
- 薬物相互作用の考え方がわかるようになる。

今月の一例

85歳男性。左眼奥中心部の疼痛にて近医を受診したが原因不明であったため，精査目的に当院へ入院となった。生検の結果，深在性真菌症であるアスペルギルス症が疑われ，ボリコナゾール投与の方針となった。しかし入院前より鎮痛補助薬としてカルバマゼピン錠を内服しており，この２剤の併用は禁忌に該当するため，まずはアムホテリシンＢリポソーム製剤を開始した。同時にカルバマゼピンは休薬し，３週間後より抗真菌薬をボリコナゾール注へ変更した。

ボリコナゾール投与２日目にふらつきと意識障害を伴う血圧低下が出現したため，服用していた降圧薬は中止となった（朝食後分の薬剤はすでに内服していたため，夕食後分より中止）。速やかに輸液療法が開始となり，血圧および意識レベルは改善傾向を認めた。胸部Ｘ線，心エコー検査にて明らかな異常は指摘されなかったため，主治医は薬剤性を疑い，ボリコナゾールが血圧低下を引き起こす可能性について，同日に薬剤師に相談があった。

なお，外傷や転倒のエピソードはなく経過しており，ボリコナゾール開始まではふらつきや意識障害はみられなかった。入院前より疼痛による食欲不振が出現しており，吐き気はないが，病院食は５割程度しか摂取できていなかった。入院時より血清アルブミン値は3g/dL 前後を推移していたが，電解質異常を含めその他に血液検査値異常は認められていなかった。

■既往歴：脳梗塞（10年前にラクナ梗塞を発症，内服治療中，後遺症なし）
　　高血圧（発症時期不明，内服治療中）

審査報告書から見る 新薬の裏側

監修 国立病院機構埼玉病院薬剤部
荒　義昭
杏林大学医学部付属病院薬剤部
若林　進

第26回

ローブレナ®錠25mg，100mg（ロルラチニブ）

佐藤　弘康
SATO Hiroyasu
JA北海道厚生連帯広厚生病院薬剤部

ローブレナ®錠の概要

医薬品名：ローブレナ®錠25mg，100mg
一般名：ロルラチニブ
有効成分と含量：ロルラチニブ25mg，100mg

1．効能・効果

ALKチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

2．用法・用量

通常，成人にはロルラチニブとして1日1回100mgを経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

3．特　徴

ローブレナ®錠の特性について，インタビューフォームの「I．概要に関する項目」，「2．製品の治療学的・製剤学的特性」には以下のように記載されています。

1. 既存のALK阻害剤（クリゾチニブ，アレクチニブ及びセリチニブ）に対して耐性となるL1196M，G1269A，I1171T及びG1202R変異を有するALK融合タンパクのチロシンキナーゼ活性を阻害する（*in vitro*）。
2. ALK融合タンパク発現腫瘍皮下移植モデル（EML4-ALKv1$^{L1196M, G1269A, G1202R, I1171T}$）にて，用量依存的に腫瘍増殖の阻害又は退縮を示した（マウス）。また，脳同所性異種移植モデル（EML4-ALKv1^{L1196M}）でも，用量依存的に脳腫瘍の増殖を阻害し，腫瘍が縮小した（マウス）。
3. 1日1回経口投与の薬剤である。
4. 有効性
   国際共同第I/II相試験の第II相パートにおいて，1レジメン以上のALK阻害剤による前治療歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者197例（日本人31例を含む）における奏効率は47.2%（奏効までの期間の中央値1.4ヵ月），頭蓋内病変の奏効率は53.0%（奏効までの期間の中央値1.4ヵ月）であった。
5. 安全性
   *ALK*融合遺伝子陽性又は*ROS1*融合遺伝子陽性の切