

2019 年度 病院医学教育研究助成成果報告書

報告書提出年月日	2020 年 3 月 31 日
研究・研修課題名	2019年薬物療法専門薬剤師集中講義
研究・研修組織名（所属）	島根大学医学部附属病院・薬剤部
研究・研修責任者名（所属）	直良 浩司（薬剤部）
研究・研修実施者名（所属）	中村 健志、村上 正樹（薬剤部）

成果区分	<input type="checkbox"/> 学会発表 <input type="checkbox"/> 論文掲載 <input type="checkbox"/> 資格取得 <input type="checkbox"/> 認定更新 <input type="checkbox"/> 試験合格 <input checked="" type="checkbox"/> 単位取得 <input type="checkbox"/> その他の成果（ ）
該当者名（所属）	中村 健志、村上 正樹（薬剤部）
学会名（会期・場所）、認定名等	学会：第 29 回日本医療薬学会年会（2019 年 11 月 2-4 日、福岡市） 認定名：日本医療薬学会薬物療法専門薬剤師
演題名・認証交付元等	
取得日・認定期間等	
診療報酬加算の有無	<input type="checkbox"/> 加算有（ ） <input checked="" type="checkbox"/> 加算無

目的及び方法、成果の内容

① 目 的

医療の高度化や複雑化を背景として近年では、医療の質や安全性の向上が一層強く求められている。そのためチーム医療の推進が図られ、薬剤師には薬物療法のスペシャリストとして診療に関わることが期待されている。平成 24 年度には、病棟薬剤業務実施加算（100 点）が新設され、当院においても薬剤師が薬物療法の有効性や安全性の向上に資する薬剤関連業務を実施することで、従来の薬剤管理指導料に加えて、病棟薬剤業務実施加算の算定を行っている。

日本医療薬学会が認定する薬物療法専門薬剤師は、広範な領域の薬物療法について、薬剤師として一定水準以上の臨床能力を有し、現に医療現場において活躍している薬剤師を認定する制度であり、薬物療法専門薬剤師集中講義への参加は、認定取得の必須要件である。同講習会を受講するとともに、薬物療法専門薬剤師の取得を目指すことで、当院における薬物療法の安全性や有効性のさらなる向上に寄与することを目的とする。

② 方 法

2019 年 10 月 13、14 日に開催の 2019 年度薬物療法専門薬剤師集中講義への参加を計画していたが、台風のため航空機（出雲-羽田便）が欠航となり、参加することが叶わなかった。

そのため、薬物療法専門薬剤師の認定取得において、同じく必須要件とされている年会参加を代替として計画し、第 29 回日本医療薬学会に 2 名（中村健志、村上正樹）が参加することで、認定取得に必要な単位の取得を図った。また、学会で得た情報や学んだ内容は、薬剤部内で報告し、他の薬剤師と共有を図った。

③ 成 果

第 29 回日本医療薬学会年会に参加し、資格認定に必要な単位の取得および薬物療法に関する知識を深めることができた。学会参加により得られた知識の詳細について以下に記載する。

・NUDT15 遺伝子多型とチオプリン製剤への感受性 北里大学薬学部 田中 庸一
チオプリン製剤は、白血病や炎症性腸疾患および自己免疫性疾患において使用される薬物である。チオプリン製剤による副作用の発現について、患者の持つ遺伝子多型が関連すると考えられ、薬

物動態に関わる代謝酵素やトランスポーターについて、関連性の報告が多くされてきている。近年、ゲノムワイド関連解析により、炎症性腸疾患と小児白血病におけるチオプリンの感受性にNUDT15 (Nudix hydrolase15) 遺伝子多型が関連していることが報告された。NUDT15は生体内では、酸化されたプリンヌクレオチドの脱リン酸化を行い、DNAの損傷の防御に関連している酵素である。このNUDT15は、チオプリンの活性代謝物であるThioguanine nucleotidesのうちの三リン酸化体を一リン酸化体に脱リン酸化する。NUDT15の酵素活性が低下することで、チオプリン代謝物のDNAやRNAの取り込み量が増加することにより、チオプリンの作用が強くと発現すると考えられている。NUDT15には遺伝子多型が知られており、多型を持つことで酵素活性が低下する。NUDT15の酵素活性が欠損するため、チオプリンによって治療をすることで、治療早期に重篤な骨髄抑制や脱毛が発現することが報告されている。NUDT15には24タイプのハプロタイプが報告され、うち8タイプがアジア人に多く発現している。NUDT15の遺伝子多型におけるKm値は大きく変わらず、細胞内での酵素安定化に影響しているとされている。このことから、日本人患者において、チオプリンを使用する際には、治療前に患者の遺伝子多型を解析して、治療方法を選択することが重要である。NUDT15 コドン 139 遺伝子多型キットが開発されて、2019年2月にはNUDT15 コドン 139の遺伝子検査が保険収載されている。

当院では、2019年5月から遺伝子検査が可能となっており、IBD患者においてもアザチオプリン導入予定の患者においては検査を実施している。遺伝子多型の結果がヘテロとなっている患者も数人おり、これまでより初期投与量を低めにすることで対応可能だが、ヘテロにおいても副作用の発現は考えられ、慎重なフォローアップが必要である。この際、ヘテロやホモの患者においては従来より副作用発現が早いことが報告されているため、薬剤師外来においてもフォローしていきたい。

演者とのディスカッションを行ったが、ホモの患者においても投与量を1/10程度に減量すれば投与は可能な症例もいるとのことであった。維持療法に苦勞する患者においては6-メルカプトプリンを使用することで微量の調整を行うことも検討していきたい。

・造血器腫瘍領域の経口分子標的抗がん剤におけるTDMの有用性 秋田大学 鏡屋 舞子

BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) は、慢性骨髄性白血病 (CML) に対して驚異的な治療効果をもたらし、今や CML の治療目標は治癒 (ドラッグオフ) にまで発展している。現在 CML 治療に対して上市されている 5 種類の TKI のうち第一世代のイマチニブは特定薬剤治療管理料の算定対象として認められている。一方で第二世代 TKI のニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブおよび第三世代のポナチニブはイマチニブを凌ぐ奏効率を有するものの、重篤な有害事象 (AE) のために治療中断を余儀なくされる例も散見され、これら TKI に対しても症例毎に TDM による適切な投与設計が期待されている。

秋田大学医学部付属病院では日常診療にてこれらの濃度測定をしておりその有用が紹介された。ニロチニブは、その特徴的な AE として高ビリルビン血症が挙げられる。国際第 3 相試験 (ENESTnd) において高ビリルビン血症のリスクは血中濃度に依存することが示されており血中濃度を用いた投与設計が求められる。ニロチニブによる UGT1A1 阻害作用に着目し、血中トラフ濃度を、UGT1A1 野生型の場合 900 ng/mL、変異型の場合 500 ng/mL をターゲットに管理を行うことで高ビリルビン血症を管理できることが報告された。

ボスチニブは承認用量の 500 mg で開始した場合、下痢の発現率は9割を超える。下痢による治療中断を回避するため100 mgから開始し、国際第3相試験 (BELA及びBEFORE) における維持期の平均血中トラフ濃度62 ng/mLを目標に投与量を漸増する投与設計を実施することで下痢が見られなくなったことが報告された。

ポナチニブは血管閉塞性事象による死亡例を有する。ポナチニブによる動脈閉塞性障害は投与量に比例して発現するとの報告がなされていることから最小用量の15 mgから投与を開始し、in vitro 系にて全てのABL 変異株を抑制したと報告される23 ng/mLを血中トラフ濃度の指標に投与設計を図っていることが報告された。

医療の質および治療成績の向上のためイマチニブ以外のTKIについてもTDMを実施していく必要がある。