

相互作用に関連したフレアボイド優良事例

医薬情報委員会
フレアボイド報告評価小委員会

今回のフレアボイド広場は、相互作用に関連したフレアボイド報告を取り上げてみました。日本病院薬剤師会（以下、日病薬）では、特にファーマシューティカル・ケアを実践することにより、薬物療法に内在する副作用、相互作用等のリスクを回避したものをフレアボイドと称し推進しています。なおフレアボイド報告には、発現した副作用を発見し、重篤化あるいは遷延化を回避するための薬学的ケアを実践したタイプ（様式1）、患者情報から副作用を予知して薬学的管理を行い、副作用を未然に回避した報告（様式2）の2種類のタイプがあり、本委員会では様式1を中心に評価を行っています。

薬剤師が処方鑑査あるいはチェックを行う場合に、重複のチェックと並んで相互作用のチェックは重要です。なお相互作用といっても、薬剤-薬剤間もあれば、薬剤-食物間、薬剤-サプリメント間の場合もあり、薬歴の確認、患者インタビューを含め広範なチェックが必要となります。

相互作用は、薬物動態学的相互作用と薬力学的相互作用に大別され、一般的に前者は定量的な予測が可能であり、後者は定量的な予測は困難とされます。薬物動態学的相互作用は、吸収・代謝・分布・排泄過程のどこに作用するかによっても違いが生じます。代謝過程の大部分は薬物代謝酵素チトクロームP450の関連であり、近年、多くの情報が集積されていますが、すべての医師がこれらの情報を把握したうえで処方を行うことは困難であり、薬剤師の専門性が大きく発揮される分野です。なお、吸収過程であれば服用時期をずらすことにより相互作用が回避できるものもあり、ここでも薬剤師の専門性が発揮できます。

日病薬ホームページでは模範的フレアボイド事例を紹介しており、フレアボイド事例一覧には、ジゴキシン（アミオダロン併用によるジゴキシン中毒の回避）、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム（薬剤と食物との相互作用により薬剤の効果減弱を回避）、ダイズ油脂肪乳剤（相互作用によるワルファリンの抗凝固作用減弱・血栓症の発現を回避）といった相互作用に関連した優良報告が紹介されています。参考になりますので、一度アクセスしてみても如何でしょうか。

事例1は、バルプロ酸ナトリウムとカルバペネム系抗生物質という有名な事例です。薬剤師は、深夜帯の処方変更に対しても薬歴チェックをきちんと行うことで併用禁忌を発見するとともに、実際に血中濃度低下を確認後、適切な処方変更を提案しています。

事例2は、肝機能障害の原因として相互作用を疑い、急性心筋梗塞の治療に必要な血小板凝集阻害剤ではなく併用薬のH₂ブロッカーを変更したことにより、治療に不利益を生じることなく、最終的に肝機能が改善した事例です。

事例3は、再生不良性貧血でシクロスポリン服用中の患者が、感染予防に対して投与されたフルコナゾールとの相互作用により血中濃度が上昇した結果、生じた振戦を改善した事例です。

事例4は、看護師から血糖値が高くなった原因の相談を受け、添付文書に記載されている相互作用情報を主治医ではなく糖尿病専門医に情報提供し、インスリンの増量によって高血糖を回避した事例です。

◆事例1

薬剤師のアプローチ：

薬歴チェック中に、バルプロ酸ナトリウム投与中の患者には併用禁忌であるメロペネムが投与開始になっていることを発見。バルプロ酸ナトリウム血中濃度低下を確認した後、塩酸セフォゾプランへの変更を提案し、変更となる。

回避した不利益：相互作用によるバルプロ酸血中濃度低下、けいれん遷延化の防止

患者情報：60歳代男性、肝障害（-）、腎障害（-）、

副作用歴（-）、アレルギー歴（-）

原疾患：統合失調症、てんかん

合併症：気管支喘息

処方情報：

バルプロ酸ナトリウム錠（200mg）	3錠	てんかん
酸化マグネシウム錠（330mg）	6錠	便秘
塩酸クロルプロマジン錠（25mg）	1錠	統合失調症
ニトラゼパム錠（5mg）	1錠	統合失調症
塩酸ラニチジン錠（150mg）	1錠	潰瘍予防
メロペネム（0.5g）	2V	感染症

臨床経過：

7/14 薬歴チェック中に併用禁忌であるメロペネムが、前日深夜帯より投与開始されていることを発見。カルテより、看護師が手足のびくつきを発見して医師に確認するも、処方変更なしの指示。バルプロ酸血中濃度測定、28.89 $\mu\text{g/mL}$ (↓)。有効血中濃度40~100 $\mu\text{g/mL}$ 、通常は46~54 $\mu\text{g/mL}$ 。

【薬剤師】 医師に併用禁忌であること、バルプロ酸血中濃度低下がけいれん発生の原因であることを報告し、塩酸セフォゾプランへの処方変更を依頼し、変更となる。

《薬剤師のケア》

バルプロ酸ナトリウム投与中の患者には、カルバペネム系抗生物質は併用禁忌であることはよく知られるところですが、臨床的には重症感染症で使用されるケースが時々認められます。報告者は夜間の処方変更であり、未然回避できなかったとコメントしていますが、薬歴とカルテのチェックをきちんと行っていることにより早期発見して重篤化を防止できたこと、バルプロ酸ナトリウム血中濃度低下を確認した後、適切な処方変更を提案した点が評価されます。

副作用・相互作用を未然に回避することが理想ではありますが、やむを得ず投与開始となった場合にも、薬歴チェック、患者モニタリングと適切な処方提案によって重篤化を防止できることを示した事例です。

◆事例2

薬剤師のアプローチ：

医師は、急性肝機能障害の原因としてチクロピジンを考えてシロスタゾールへと変更を行った。その後、薬剤師は再度肝機能が悪化した原因をシメチジンの薬物代謝酵素への影響と考え、影響の少ないファモチジンへ変更を提案したところ、肝機能障害は回復した。

回避した不利益：相互作用による肝機能障害重篤化の回避
患者情報：50歳代男性、肝障害（-）、腎障害（-）、

副作用歴（-）、アレルギー歴（-）

原疾患：急性心筋梗塞

合併症：なし

処方情報：

シメチジン錠 (200mg)	2錠	潰瘍予防
シロスタゾール錠 (100mg)	2錠	血栓予防
チクロピジン錠 (100mg)	2錠	血栓予防
アスピリン腸溶錠 (100mg)	1錠	血栓予防
バルサルタン錠 (80mg)	1錠	高血圧
ニコランジル錠 (5mg)	3錠	急性心筋梗塞

ファモチジン錠 (10mg)	2錠	潰瘍予防
塩酸サルボグレラート錠 (100mg)	3錠	血栓予防
ワルファリン錠 (1mg)	1錠	血栓予防

臨床経過：

5/12 急性心筋梗塞で入院となる。

5/13 冠動脈再開通確認、抗凝固薬、シメチジン投与開始。

5/17 総ビリルビン値上昇のため、チクロピジンをシロスタゾールへ変更。AST/ALT：243/99。

5/19 AST/ALT：78/84と低下。

5/22 【薬剤師】 AST/ALT：205/298と再度上昇。シメチジンによるシロスタゾールの代謝遅延を疑い、医師にシメチジンからファモチジンへの変更を提案、処方変更となる。

5/23 AST/ALT：166/293。

5/27 AST/ALT：61/122。

5/31 AST/ALT：61/78。

6/14 AST/ALT：17/27、肝機能回復。

《薬剤師のケア》

薬剤変更によって肝機能障害がいったん回復したものの、再度、肝機能値が上昇した事例である。薬剤師は、前者はAST優位であることからチクロピジンによる急性の肝機能障害と考え、後者はALT優位であることから薬物代謝酵素の代謝遅延による肝機能悪化と考えた。

肝薬物代謝酵素への関与は、シメチジンは3A4と2D6を阻害、シロスタゾールは3A4と2D9と2C19により代謝を受け、ファモチジンは影響を受けないとされる。本事例では再度の肝機能悪化に対して原因を発見し、処方変更が可能なH₂ブロッカーでの提案を行ったことが評価できます。

◆事例3

薬剤師のアプローチ：

再生不良性貧血で骨髄移植後にシクロスポリン服用中の患者に振戦が認められた。シクロスポリン血中濃度上昇の原因を好中球減少症による感染症予防で併用されているフルコナゾールと考え、医師にその旨情報提供した。フルコナゾール中止後、血中濃度が低下した。

回避した不利益：相互作用に起因するシクロスポリン血中濃度上昇による振戦の回避

患者情報：15歳女性、肝障害（-）、腎障害（-）、

副作用歴（-）、アレルギー歴（-）

原疾患：再生不良性貧血

合併症：なし

処方情報：

シクロスポリンカプセル (50mg) 2カプセル 免疫抑制
プレドニゾロン錠 (5mg) 8錠 免疫抑制
フルコナゾールカプセル (50mg) 2錠 感染症予防
オメプラゾール錠 (10mg) 2錠 潰瘍予防

臨床経過：

11/27 手指の振戦が出現。シクロスポリン血中濃度112.3 ng/mL (10/31) →230.7ng/mL (11/25) と上昇。

【薬剤師】 11/8より併用となっているフルコナゾールとの相互作用による血中濃度上昇の可能性を医師に情報提供。

11/28 フルコナゾール中止。11/25のMg：1.7mg/L, BUN：28, SCr：0.7。

12/1 血中濃度168.7ng/mLと低下, BUN：22, SCr：0.7。

12/8 血中濃度170.3ng/mL。

《薬剤師のケア》

シクロスポリンは、投与にあたっては血中トラフ値を測定し、投与量を調節することが必要な免疫抑制剤である。主に薬物代謝酵素チトクロームP450 3A4で代謝されるので、多くの薬剤との相互作用が報告されている。

今回の事例では、好中球減少症による感染症予防に用いられたフルコナゾールとの相互作用により、代謝酵素の抑制または競合により本剤の代謝が阻害された結果、手指の振戦が生じたと判断したものである。添付文書によれば、骨髄移植後の振戦発現率は4.1%である。

なお、血清Mg値による筋肉への影響、腎機能への影響も検討しており、シクロスポリン血中濃度だけでなく、全体的なモニタリングが実践されている事例といえます。

◆事例4

薬剤師のアプローチ：

看護師より、結核の治療が始まってから血糖値が高くなったようであるが薬と関連があるかとの相談を受け、薬剤師はインスリンとイソニアジドとの相互作用を疑った。抗結核薬は中止できないことから、糖尿病専門医に情報提供することで、インスリンの増量によって血糖コントロールが改善された。

回避した不利益：相互作用による血糖降下作用の減弱、

高血糖状態の回避

患者情報：50歳代男性, 肝障害 (+), 腎障害 (+), 副作用歴 (-), アレルギー歴 (-)

原疾患：結核性非結節性膝関節炎

合併症：糖尿病, 慢性腎不全, 肝硬変

処方情報：

速効型インスリン注		糖尿病
混合型インスリン注		糖尿病
ニフェジピン徐放錠 (10mg)	2錠	高血圧症
ベシル酸アムロジピン錠 (5mg)	1錠	高血圧症
ボグリボース口腔内崩壊錠 (0.3mg)	3錠	糖尿病
酒石酸メトプロロール徐放錠 (120mg)	1錠	高血圧症
イソニアジド錠 (100mg)	3錠	結核
リファンピシンカプセル (150mg)	3カプセル	結核
ピドキサール錠 (10mg)	1錠	結核
ウルソデオキシコール酸錠 (100mg)	3錠	肝硬変
ポリスチレンスルホン酸ゼリー	75g	腎不全

臨床経過

6/9 結核治療開始。

6/19 抗結核薬開始後、血糖値が高いが関連があるかと看護師より相談を受ける。血糖値200台→300台へ。

6/19 【薬剤師】 添付文書にてイソニアジドとインスリンとの相互作用を確認し、糖尿病専門医に情報提供する。糖尿病専門医と呼吸器科と相談のうえ、インスリン量を増量することとなる。速効型インスリン注：朝8→14U, 昼4→10U, 混合型インスリン注：夕14→14U。

6/24 血糖値200台へ改善。

7/19 血糖コントロール安定し、退院となる。

《薬剤師のケア》

イソニアジドは、添付文書上では経口糖尿病用薬、インスリンと併用注意となっており、血糖降下作用の減弱については、本剤が炭水化物代謝を阻害し、血中ブドウ糖濃度上昇および糖耐性障害を引き起こすことと考えられている。薬剤師は看護師からの相談に対して、相互作用を確認したうえで主治医ではなく糖尿病専門医に対して情報提供を行ったこと、その後、医師同士が協議したうえでインスリン増量となったケースです。