

7.3 薬物治療の個別最適化 ◆ここを考えてみよう！ 解答例

7.3.3 症例で学ぶ薬物治療の個別最適化 I—治療効果・副作用モニタリングによる処方提案

1 検査値による副作用の被疑薬の推定と処方提案



症例 1

1) 処方 1 の医薬品の処方意図を考えてみよう。 処方解析

ウルソデオキシコール酸錠は慢性肝疾患における肝機能の改善に用いられる医薬品であり、アルコール性肝炎に対して処方されていると考えられる。

2) 処方 2 の医薬品の処方意図を考えてみよう。 処方解析

チクロピジン塩酸塩錠は血小板凝集抑制作用があり、脳梗塞の予防を目的に処方されていると考えられる。また、脳梗塞は高血圧がリスク因子となるため、ニフェジピン徐放錠及びバルサルタン錠は血圧管理を目的に処方されていると考えられる。

3) 本患者に生じた青あざの症状と検査値変化の関連性を考えてみよう。 副作用モニタリング

青あざと関連性が高いのは血小板数である。本患者の検査値推移を確認すると、 $15.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ から $4.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ に減少しており、今回の $4.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ は基準値の下限 ($13 \times 10^4/\mu\text{L}$) を大きく下回っている。

4) 本患者に処方されている医薬品のうち、副作用として上記の検査値変化が報告されているものをあげてみよう。 医薬品情報

本患者に処方されている医薬品では、チクロピジン塩酸塩錠、ニフェジピン徐放錠、バルサルタン錠、ファモチジン錠に血小板減少の副作用が報告されている。

5) 上記であげた医薬品のうち、時系列を考慮し、本症例で生じた副作用の被疑薬として最も可能性の高いものは何か考えてみよう。 副作用モニタリング

本患者は 10 年前からアルコール性肝炎及び無症候性脳梗塞で通院しており、処方 1 及び処方 2 は継続して服用していたものと考えられる。1ヶ月前の時点で血小板減少は見られず、ファモチジン錠の服用を開始してから血小板減少が見られたことから、被疑薬として最も可能性が高いのはファモチジン錠であると考えられる。

2 腎機能低下時の副作用の被疑薬の推定と処方提案



症例 2

1) 検査値から、患者の腎機能を評価してみよう。 患者情報

本患者の検査値より、eGFR(推算糸球体ろ過量) $42.6 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (基準値: GFR 60 以上)、CLcr(クレアチニンクリアランス) 40.5 mL/min (基準値: 91~130) であることから腎機能が低下していることがわかる。

2) 処方薬のうち、「力が入りにくくなった」原因として考えられる医薬品は何か考えてみよう。 医薬品情報

酸化マグネシウムの服用による高マグネシウム血症の症状には、筋力低下がある。また、プレガバリンの副作用でも筋力低下が起こるため、これらの医薬品の服用が原因と考えられる。

3) 腎機能と副作用発現には、どのような関連性があるか考えてみよう。 医薬品情報

酸化マグネシウムやプレガバリンは腎排泄型薬物であるため、腎機能の低下により排泄が低下し、副作用の発現につながったと考えられる。

- 4) 症状を改善するために、薬剤師はどのような提案をすべきか考えてみよう。 **処方提案**

酸化マグネシウムとプレガバリンの減量や、他の薬剤への変更を提案する。

- 5) 処方された医薬品の副作用を早期に発見するために、腎機能の評価とは別にどのような検査値に注意すべきか考えてみよう。 **副作用モニタリング**

それぞれの医薬品の副作用と注意すべき検査値の例として以下のような項目があげられる。

医薬品	副作用	注意すべき検査値
ファモチジン	汎血球減少	赤血球数、白血球数、血小板数等
シタグリブチンリン塩水和物	低血糖	血糖値
バルサルタン	高カリウム血症	血清カリウム値

3 相互作用による副作用発現時の処方提案



症例 3

- 1) 本症例におけるアミトリプチリン塩酸塩の処方意図を考えてみよう。 **処方解析**

うつ病に対する処方とも考えられるが、本患者はがん性疼痛に対する緩和ケアを行っていることから、鎮痛補助薬として服用している可能性が高い。

- 2) 検査値より本患者の状態についてどのようなことが推測できるか考えてみよう。 **患者情報**

血清クレアチニンは基準値(男性：0.7～1.2 mg/dL)内であるが、患者が高齢者であることや、BUN が基準値(9～20 mg/dL)を超えていることを考慮すると軽度の腎障害が生じている可能性がある。

- 3) 検査値と処方薬との関連性を考えてみよう。 **医薬品情報**

腎機能障害患者では、トラマドールの高い血中濃度が持続するおそれがあるため注意が必要である。また、アセトアミノフェンを高用量で服用していることから、薬剤性肝障害の早期発見のために、AST や ALT についてもモニタリングが必要である。

- 4) 副作用の症状から原因を考えてみよう。 **副作用モニタリング**

本患者が服用しているアミトリプチリン塩酸塩とトラマドール塩酸塩には、どちらもセロトニンの再取り込み阻害作用があり、併用によって作用が増強する可能性がある。

患者の発汗や発熱、不眠、焦燥感などの症状から副作用としてセロトニン症候群が生じている可能性が高い。

- 5) 副作用を軽減するために、薬剤師はどのような処方変更を提案すべきか考えてみよう。 **処方提案**

アミトリプチリン塩酸塩を、セロトニン再取り込み阻害作用をもたない他の鎮痛補助薬に変更すること、又はトラマドール塩酸塩を他のオピオイド鎮痛薬に変更することを提案する。



症例 4

- 1) 免疫抑制剤と ST 配合錠が併用されている理由を考えてみよう。 **処方解析**

免疫抑制剤の服用によって生じるニューモシスチス肺炎の予防のため、処方されていると考えられる。

- 2) タクロリムスの代謝経路を考慮し、併用を避けるべき医薬品には何があるか考えてみよう。 **医薬品情報**

タクロリムスは CYP3A4 により代謝されるため、同じく CYP3A4 により代謝されるシクロスポリンを併用すると、代謝競合によりシクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告があり、併用禁忌である。

3) タクロリムスの血中濃度の上昇について、エベロリムスの追加との関連性を考えてみよう。

副作用モニタリング

エベロリムスの併用を開始したのは退院2週間後の時点であり、退院4週間後の時点でタクロリムスの血中濃度は顕著に上昇していないため、エベロリムスの追加はタクロリムスの血中濃度に影響していないと考えられる。

4) 患者が摂取したスウィーティーは、タクロリムス及びエベロリムスの血中濃度にどのような影響を及ぼすか考えてみよう。副作用モニタリング

スウィーティーはフラノクマリン類を含む柑橘類であり、小腸上皮細胞に存在するCYP3A4を阻害する効果をもつことから、タクロリムスやエベロリムスの代謝を阻害し、血中濃度を上昇させるおそれがある。

4 継続が必要な医薬品の副作用発現時の処方提案



症例 5

1) 1コース目投与時に見られた下痢はどの薬剤によるものか考えてみよう。副作用モニタリング

イリノテカン塩酸塩水和物やフルオロウラシルの副作用が発現したと考えられる。

2) FOLFIRINOX療法を実施するにあたり、どのような患者情報を考慮する必要があるか考えてみよう。

患者情報

PS(PS 0~1で行う)、TNM分類(遠隔転移あり、T3N1M1などの場合に用いる)、UGT1A1の遺伝子多型の有無などを確認する。

3) 2コース目の投与を1週間延期した理由を考えてみよう。副作用モニタリング

検査値より、イリノテカンの副作用である骨髄機能抑制(白血球減少、好中球減少)が疑われる。そのため、2コース目が延期されたと考えられる。

4) FOLFIRINOX療法を行うにあたり、発現時に減量を考慮する副作用として何があるか考えてみよう。

医薬品情報

好中球減少、下痢、血小板減少、総ビリルビン上昇、手足症候群等がある。

5) 2コース目の化学療法の用量調節を行う場合、どのような提案が適切か考えてみよう。処方提案

イリノテカンを減量(180 → 150 mg/m²)して投与再開を提案する。

5 処方カスケードの推定と処方提案



症例 6

1) 処方1、処方2、処方3それぞれの処方目的を考えてみよう。処方解析

処方1：肝機能異常の改善を目的とした処方

処方2：低カリウム血症の改善を目的とした処方(グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・DL-メチオニン配合錠の副作用軽減の目的)

処方3：降圧を目的とした処方(グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・DL-メチオニン配合錠の副作用軽減の目的)

- 2) 処方1を投与することによって生じる代表的な副作用とその症状について考えてみよう。 **医薬品情報**

グリチルリチン酸-アンモニウム・グリシン・DL-メチオニン配合錠の重大な副作用として偽アルドステロン症がある。具体的な症状としては、高血圧、むくみ、カリウム喪失などがある。

- 3) 患者の血清カリウム値を評価し、処方1による副作用との関連性を考えてみよう。 **患者情報**

血清カリウム値の基準は3.6~5.0 mEq/Lであるため、本患者の検査値より低カリウム血症が生じていることがわかる。偽アルドステロン症の代表的な所見にカリウム喪失があることから、本患者では処方1による副作用が生じていると考えられる。

- 4) 処方医に対して、薬剤師が第一に提案する内容は何か考えてみよう。 **処方提案**

医薬品の副作用により偽アルドステロン症が生じた場合には、推定原因医薬品の服用を中止することが第一である。なお、低カリウム血症に対してカリウム製剤を投与することも多いが、尿中へのカリウム排泄を増すばかりで、あまり効果がないとされている。

- 5) 患者の血清カリウム値を是正するにあたり、4)で行う提案以外にどのような処置が適切か考えてみよう。 **処方提案**

医薬品の副作用による偽アルドステロン症の治療として、原因薬を中止できない場合、抗アルドステロン薬であるスピロラクソンの通常量の投与が有効である。

6 相互作用による治療効果不良への処方提案



症例7

- 1) シクロスポリンカプセルが、処方3の7日分と処方4の21日分に分けて処方されている理由を考えてみよう。 **処方解析**

処方2のイトラコナゾールカプセルと処方3のシクロスポリンカプセルの処方日数が同じ7日分であり、処方4に「処方2及び処方3を飲み終えてから飲んでください。」とあることから、イトラコナゾールと併用する期間と併用しない期間で処方を分けていると考えられる。

- 2) 処方3が処方4に比べて低用量である理由を考えてみよう。 **処方解析**

イトラコナゾールには肝薬物代謝酵素のCYP3A4を阻害する作用があり、シクロスポリンはCYP3A4で代謝されるため、併用時はシクロスポリンの血中濃度が上昇するおそれがある。そのため、シクロスポリンカプセルを減量することで血中濃度を調整していると考えられる。

- 3) 患者が症状の悪化を自覚した9月13日の時点で残薬状況はどうあるべきか、また、聞き取り内容との差異は何か考えてみよう。 **患者情報**

診察を受けた9月6日から9月13日までは7日間あるため、処方2と処方3は全て飲み終わり、処方1と処方4は21日分が残っているはずである。しかしながら、患者からの聞き取り内容を確認すると、本来、飲むはずであった処方2を全て飲み残していることがわかる。

- 4) 残薬状況から患者のシクロスポリンの血中濃度は9月6日以前と比べてどのように変化しているか考えてみよう。 **薬剤の効果確認**

イトラコナゾールによってシクロスポリンの代謝が阻害され、血中濃度が上昇することを想定してシクロスポリンカプセルが減量されていたが、患者がイトラコナゾールカプセルを服用しなかったことから、シクロスポリンの血中濃度は想定より低下していると推測される。

- 5) 症状改善のためどのような提案ができるか考えてみよう。 **処方提案**

シクロスポリンの血中濃度を治療域に到達させるため、処方4の通常用量のシクロスポリンカプセルの服用を開始する提案が適切である。

7.3.4 症例で学ぶ薬物治療の個別最適化Ⅱ—疾患別薬学的管理

7 心不全の薬学的管理



症例 8

- 1) ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物錠の処方意図を考えてみよう。 **処方解析**

ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物錠は尿中グルコース排泄の促進作用、利尿作用を有することから、1型糖尿病、2型糖尿病、慢性心不全、慢性腎臓病に用いられる。本患者は心不全と診断されていることから、慢性心不全の治療を目的に追加されたものと考えられる。なお、空腹時血糖やHbA1cが基準値内であることから、糖尿病の治療とは考えにくい。

- 2) ダパグリフロジンを追加するにあたり、注意すべき副作用として何があるか考えてみよう。

副作用モニタリング

ダパグリフロジンの投与中は、尿中グルコース排泄が促進されることにより生じる低血糖や腎盂腎炎などの尿路感染症、利尿作用による脱水等に注意が必要である。

- 3) 患者が服用中の薬剤によって生じる副作用として何に注意すべきか、血清電解質の観点から考えてみよう。 **副作用モニタリング**

エプレレノン等のミネラルコルチコイド受容体遮断薬、サクビトリルバルサルタンはアルドステロンの働きを抑えることで血清カリウム値を上昇させることが知られている。本患者の血清カリウム値は基準値内であるが、治療を継続するにあたり、検査値の変動に注意が必要である。

- 4) ピンプロロールなどの β 受容体遮断薬を使用するにあたり、注意すべき患者背景は何か考えてみよう。 **患者情報**

β 受容体遮断薬を投与することで、その薬理作用により、副作用として気管支痙攣や徐脈が生じることがある。患者背景として、既往歴に気管支喘息やCOPDがある場合や、徐脈が増悪するおそれがある場合は注意が必要である。

8 高血圧の薬学的管理



症例 9

- 1) 本患者の診察室血圧の降圧目標はどの程度に設定なのか、考えてみよう。 **患者情報**

降圧目標を定める際には、年齢、病態、合併症にかかわらず、診察室血圧の降圧目標は $<130/80$ mmHg、家庭血圧での降圧目標は $<125/75$ mmHgである。なお、収縮期血圧が120 mmHg未満になると過降圧による有害事象のおそれがあるため、注意する必要がある。

- 2) 本患者の生活習慣から血圧が高値を示す要因は何か、患者情報から考えてみよう。 **患者情報**

飲酒や喫煙は高血圧のリスク因子となる。本患者はビール1,000 mL/日の飲酒があり、20本/日の喫煙があるため、これらが高血圧の要因となっていると考えられる。

- 3) 本患者の血清カリウム値と患者情報の関連性を考えてみよう。 **副作用モニタリング**

本患者は芍薬甘草湯を毎日服用していることから、カンゾウの副作用である偽アルドステロン症が生じる可能性がある。本患者の血清カリウム値は低値を示しており、芍薬甘草湯服用後に四肢の痛み、だるさを自覚していること、血圧が高値を示していることから偽アルドステロン症が生じていると考えられる。

- 4) 本患者に降圧薬を追加する場合、どのような薬剤が適切か考えてみよう。 **処方提案**

偽アルドステロン症が生じていることを考慮し、追加する降圧薬としては、アルドステロンの働きを抑える ACE 阻害薬や AT₁ 受容体遮断薬、MRA などが適切である。

- 5) 本患者に降圧薬を追加する場合、使用を避けた方がいい薬剤は何か考えてみよう。 **処方提案**

本患者は血清カリウム値が低値を示していることから、血清カリウム値を低下させるチアジド系利尿薬やループ利尿薬は適切ではない。また、気管支喘息の既往があることから、β 受容体遮断薬も適切ではない。

9 2 型糖尿病の薬学的管理

症例10

- 1) 患者の身体的特徴や検査結果について糖尿病治療の観点から評価してみよう。 **患者情報**

本患者は BMI 30.1 より肥満があり、HbA1c 8.2%、空腹時血糖 190 mg/dL より、血糖コントロール不良であると判断できる。eGFR 55 mL/min/1.73 m²、尿タンパク(+)より、合併症として糖尿病性腎症が生じている可能性がある。

- 2) 追加処方の候補として医師がエンパグリフロジン錠やセマグルチド錠を選択した理由を患者背景から考えてみよう。 **処方解析**

エンパグリフロジン錠(SGLT2 阻害薬)やセマグルチド錠(GLP-1 作動薬)は体重を減少させる効果があり、肥満のある本患者に適している。また、本患者は冠動脈造影検査を予定しており、心血管疾患の既往又は疑いがあることが想定される。SGLT2 阻害薬と GLP-1 作動薬は心血管疾患が併存する糖尿病患者に推奨されることも関係していると考えられる。

- 3) 冠動脈造影検査にヨード造影剤が用いられる場合、現処方薬について薬剤師が医師に情報提供すべき内容は何か考えてみよう。 **医薬品情報**

ヨード造影剤を用いることで腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下すると考えられている。ヨード造影剤を用いた造影検査を行う際にはメトホルミンの投与を一時的に中止する。

- 4) エンパグリフロジン錠を追加する場合、副作用や相互作用の観点から注意すべき内容は何か考えてみよう。 **医薬品情報**

エンパグリフロジン錠は SGLT2 阻害薬であり、副作用として脱水や尿路感染症に注意が必要である。また、脱水が生じるとメトホルミンの排泄が低下し、副作用の乳酸アシドーシスが起こりやすくなることにも注意する。

- 5) セマグルチド錠を追加する場合、用法・用量の観点から注意すべき内容は何か考えてみよう。

医薬品情報

セマグルチド錠は服用すると有効成分が胃で吸収される。胃に内容物があると吸収が低下するため、1 日のうちの最初の食事又は飲水の前に、空腹の状態のコップ約半分の水(約 120 mL 以下)とともに服用する必要がある。また、1 日 1 回 7 mg を維持用量とし経口投与するが、1 日 1 回 3 mg から開始し、4 週間以上投与した後に、1 日 1 回 7 mg に増量する。

10 関節リウマチの薬学的管理



症例11

- 1) 患者が水痘に罹患した既往があることから、リウマチ治療を継続するにあたり、注意する症状は何か考えてみよう。 **副作用モニタリング**

水痘治癒後に神経節に潜伏していた水痘・帯状疱疹ウイルスが抗リウマチ薬による免疫抑制作用により再活性化することで帯状疱疹を発症することがある。そのため、体の左右どちらかに痛みやかゆみを伴う発疹が生じた場合には抗リウマチ薬による副作用を疑う。

- 2) メトトレキサートで効果不十分の場合に追加される抗リウマチ薬として、トファシチニブの他に何かあるか考えてみよう。 **処方提案**

メトトレキサートが効果不十分の場合に用いる抗リウマチ薬には、tsDMARD のバリシチニブや bDMARD のインフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプトなどがある。

- 3) トファシチニブを追加するにあたり、感染の有無を確認する病原体は何か考えてみよう。 **患者情報**

トファシチニブの投与により、結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。また、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者*において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。そのため、結核についてはインターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査、B型肝炎ウイルスについては、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う必要がある。 *：HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性

- 4) トファシチニブの用量を監査するにあたり、検査値として何を確認するか考えてみよう。 **医薬品情報**

トファシチニブは通常、関節リウマチに対し、トファシチニブとして1回5 mgを1日2回経口投与する。ただし、中等度の肝機能障害を有する患者や、中等度又は重度の腎機能障害を有する患者では5 mgを1日1回経口投与する。そのため、肝機能の指標としてASTやALTなど、腎機能の指標として血清クレアチニン値などを確認する。

- 5) トファシチニブによる治療を継続する場合、今後、併用薬として注意が必要な薬物は何か考えてみよう。 **医薬品情報**

トファシチニブは主としてCYP3A4により代謝されるため、CYP3A4阻害作用のあるアゾール系抗真菌薬(イトラコナゾール、ボリコナゾール等)やマクロライド系抗生物質(クラリスロマイシン、エリスロマイシン等)との併用に注意する。

11 アルツハイマー型認知症の薬学的管理



症例12

- 1) 軽度アルツハイマー型認知症に使用できる薬物には何かあるか考えてみよう。 **医薬品情報**

軽度アルツハイマー型認知症に使用できるのは、ドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミンである。メマンチン塩酸塩は軽度アルツハイマー型認知症に使用できない。

- 2) 服用後の食欲低下や下痢の理由は何か考えてみよう。 **医薬品情報**

ドネペジル塩酸塩のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用により、体内のアセチルコリンが増加するため、吐き気や胃部不快感などの消化器症状や腸管の蠕動運動の亢進による下痢が生じることがある。

- 3) 患者の服薬状況を把握するのに適切な剤形は何か考えてみよう。 **処方提案**

パッチ剤は服薬状況を客観的に確認できるため、飲み忘れが多い患者の服薬管理に適している。

- 4) 剤形を考慮して提案する具体的な薬剤は何か考えてみよう。 **処方提案**

パッチ剤のアルツハイマー型認知症治療薬には、ドネペジル経皮吸収型製剤やリバスチグミンパッチがある。

- 5) 変更後の薬剤の使用にあたり、服薬指導として伝える内容を考えてみよう。 **患者指導**

かぶれに注意し、背部、上腕部、胸部のいずれかの場所で毎回、貼付部位を変更するよう指導する。なお、ドネペジル経皮吸収型製剤、リバスチグミンパッチともに24時間ごとに貼り替えて使用する。

12 パーキンソン病の薬学的管理

症例13

- 1) 3年前の時点でレボドパ・カルビドパ水和物配合錠の服用回数を増やした理由を考えてみよう。 **処方解析**

運動症状の進行期では、wearing-off 現象への対処としてレボドパ製剤をレボドパ1日3回の投与から1日4~5回の分割投与に変更することがある。本症例では3年前(65歳時)から薬の作用時間が短縮し、服用後時間が経つと安静時振戦や運動緩慢など症状が悪化したことからwearing-off 現象が生じていたと考えられる。

- 2) 運動症状の改善が不十分な場合に追加される薬物には何があるか考えてみよう。 **処方提案**

運動症状の改善が不十分な場合には、レボドパ製剤にD₂受容体刺激薬(プラミペキソール塩酸塩水和物、ロピニロール塩酸塩等)や、COMT阻害薬(エンタカボン等)、MAO_B阻害薬(セレギリン塩酸塩等)、アデノシンA_{2A}受容体遮断薬(イストラデフィリン)、レボドパ賦活薬(ソニサミド)等が併用される。

- 3) 患者が服用しているセルトラリン塩酸塩錠と併用禁忌であるパーキンソン病治療薬には何があるか考えてみよう。 **医薬品情報**

セルトラリン塩酸塩錠等のセロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)と併用禁忌であるパーキンソン病治療薬には、セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩等のMAO_B阻害薬がある。これらとの併用により、セロトニンの分解が阻害され、単剤で使用する場合に比べ、脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。

- 4) レボドパ・カルビドパ水和物配合錠の効果を低減させないために、飲食物など生活習慣として注意することは何か考えてみよう。 **患者指導**

レボドパ製剤は高タンパク食を摂取すると、吸収過程でレボドパとアミノ酸が競合するため、レボドパの吸収が低下し、効果が減弱するおそれがある。