

集中治療領域におけるチーム医療への薬剤師の
関わりと薬物相互作用に関する研究

**Pharmacist participation on multidisciplinary team
and drug interactions in intensive care**

2022年10月

立石 裕樹

目次

序論.....	1
第1章 集中治療室におけるチーム医療への薬剤師の貢献	
第1節 集中治療室における薬剤師の平日常駐化と多職種協働チーム回診の評価	
緒言.....	3
方法.....	4
結果.....	7
考察.....	8
小括.....	12
図表.....	13
第2節 薬剤師による医薬品に関連した血液・尿検査の代行オーダーの評価	
緒言.....	20
方法.....	21
結果.....	24
考察.....	25
小括.....	28
図表.....	29
第2章 集中治療室における薬物相互作用	
第1節 集中治療室における潜在的な薬物相互作用のリスク因子解析	
緒言.....	34
方法.....	35

結果.....	37
考察.....	39
小括.....	44
図表.....	45

第2節 ブコロームの併用により CYP2C9 を介した薬物相互作用が原因と疑われる 低血糖を生じた1症例

緒言.....	53
症例.....	53
考察.....	55
結論.....	59
小括.....	59
図表.....	60
総括.....	63
謝辞.....	65
本研究結果の掲載誌.....	66
引用文献.....	67

略語一覽

CHDF	continuous hemodiafiltration
CYP	cytochrome P450
DDI	drug-drug interaction
ICU	intensive care unit
K	potassium
Mg	magnesium
P	phosphate
PBPM	protocol based pharmacotherapy management
pDDI	potential drug-drug interaction
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio
TDM	therapeutic drug monitoring
VCM	vancomycin

序論

集中治療とは、「生命の危機に瀕した重症患者を、24時間を通じた濃密な観察のもとに、先進医療技術を駆使して集中的に治療する」と表現される。重症患者は刻一刻と病態が変化し、短期間で多種類の医薬品が使用されるため、医薬品の適正使用の観点から集中治療領域における薬剤師への期待は大きいと考えられる。2008年度の診療報酬改定において集中治療室（intensive care unit：ICU）における薬剤管理指導料の算定が可能となり、2016年度の改定ではICUを含む高度急性期病棟に薬剤師を配置する施設を対象とした病棟薬剤業務実施加算2が新設された。診療報酬上の評価が後押しとなり、薬剤師が集中治療に関与する施設が増加したことで、ICUにおける薬剤師の活動報告が増えている¹⁻³⁾。さらに、2020年には日本集中治療医学会から「集中治療室における薬剤師の活動指針」が公表された。この活動指針はICUにおける薬剤師業務の標準化を推進し、医療の質と安全性の向上につなげることを目的として作成された。このような社会的背景からは集中治療領域における薬剤師業務の基盤は整備されつつあり、ICUにおける薬剤師業務のさらなる発展が期待される。

ICUにおいて適正な薬物療法を遂行するうえで、臨床上問題となる事象にしばしば遭遇する。その問題事象に対してクリニカルクエスチョンを見出し、解決する能力が臨床薬剤師には求められる。例えば、ニカルジピンによる有害事象として静脈炎が知られているが、そのリスク因子や対策に関することが本邦の薬剤師から多く報告されている^{4,6)}。さらに、ICUチーム医療における薬剤師からの報告として、プロトコールに基づいた処方代行支援や肺炎治療への参画による有用性も示されている^{7,8)}。このように薬剤師が臨床の未解決問題に自発的に取り組み、チーム医療の一員として積極的に介入することで新たなエビデ

ンスの構築に寄与すべきであるが、がん化学療法や感染症などの他分野と比較するとまだ不十分と考えられる。

薬物相互作用（drug-drug interaction：DDI）の確認は重要な薬剤師業務の1つである。ICUでは重症患者の複雑かつ著しい病態変化に伴い多くの医薬品が使用されるため、DDIのリスクが高いとされている。海外では、ICUにおける潜在的なDDI（potential DDI：pDDI）の発生頻度が一般病棟の2倍多いという報告や^{9,10}、DDIにより入院期間が延長した報告がある¹¹。ICU入室患者における薬物治療の安全性を担保するためにも、薬剤師がDDIに対して常に注意を払う必要があるが、本邦ICUにおいてDDIに焦点を当てた報告がないのが現状である。

そこで本研究では、ICUにおける薬物治療適正化の推進を目的とし、第1章では、福岡徳洲会病院（以下、当院）ICUにおけるチーム医療に関連した取り組みの効果を、薬学的介入と医薬品関連インシデント、持続的血液濾過透析（continuous hemodiafiltration：CHDF）施行患者に対する血清リン（phosphate：P）濃度の測定率を指標として検討した。第2章では、ICUにおけるpDDIのリスク因子を解析し、さらには、ICUで経験した希少なDDI症例について検討した。

第1章 集中治療室におけるチーム医療への薬剤師の貢献

第1節 集中治療室における薬剤師の平日常駐化と多職種協働チーム回診の評価

緒言

2010年の厚生労働省医政局長通知では、チーム医療において薬の専門家である薬剤師が積極的に参画し、高い専門性をもって多職種間協働を図ることが医療の質を高めると指摘されている¹²⁾。多職種が一堂に集まり、重症患者に対する最善な治療方針を協働考案する場として多職種回診があり、多職種回診を行うことが死亡率の低下に寄与するとされている^{13,14)}。ICUで質の高い医療を遂行するには、薬剤師を含めた多職種の連携は必要不可欠である。日本病院薬剤師会の「病院薬剤部門の現状調査」では、300床以上の病床規模を持ち、ICU等の集中治療病床において多職種回診やカンファレンスに薬剤師が参加している施設の割合は2011年度が32.7%、2015年度が53.9%、2018年度が62.2%であり¹⁵⁻¹⁷⁾、チーム医療への薬剤師の参画が徐々に増加してきている。

当院薬剤部では2005年よりICUでの病棟薬剤業務を開始し、病棟薬剤業務実施加算2が新設された2016年4月より週3日の勤務体制から週5日の平日常駐体制へと勤務変更となった。また、常駐化と同時に、チーム医療の推進および薬学的介入の増加を目的とした多職種協働チーム回診（以下、ICUチーム回診）を開始した。この回診では、薬剤師による患者情報の説明だけでなく、事前に薬剤師が実施した薬物治療の評価内容を他職種と共有し、ディスカッションを行うことで他職種から薬物治療に有益な情報を得ている。本邦において、集中治療領域におけるICUチーム回診の有用性に関する報告はない。ま

た、薬剤師の ICU 常駐化が医薬品関連インシデント件数に与える影響についても報告されていない。そこで、ICU チーム回診の導入および薬剤師の ICU 常駐化が薬学的介入および医療安全に与える影響を検討した。

方法

1. ICU 概要

当院は ICU 20 床を有する急性期病院であり、ICU の入室患者は救急部から約 65%、手術室から約 20%および一般病棟からの転棟が約 15%を占めている。当院の ICU は各科主治医が診療を行う open system の体制をとっており、患者の呼吸・全身状態管理を補助的に行う ICU 専従の集中治療医が 1 名在籍している。他には看護師、ICU 専従の薬剤師、ICU 専任の理学療法士、兼任の臨床工学技士および管理栄養士が主に在籍している。薬剤師が常駐する前は、各科主治医を含めた定期的な合同回診やカンファレンスは業務上困難であるため実施されておらず、週 2 回の集中治療医主導による多職種回診のみであった。

2. 薬剤師の配置と勤務体制

2005 年に ICU で薬剤業務を開始し、2015 年度は担当薬剤師 3 名がそれぞれ平日の週 1 日ずつ（計週 3 日）業務を行っていた。ICU での病棟業務実施工算 2 が認められた 2016 年度からは薬剤師 3 名が交代で常駐し、平日の週 5 日業務を行う体制に変更した。常駐前後で変更した業務は ICU チーム回診のみであり、その他の業務や勤務時間に変更はない。また、担当薬剤師も変更していない。ICU 専従薬剤師の主な業務内容は、処方内容や検査値の確認、多職種回診への参加、薬剤管理指導、医薬品管理である（表 1）。

3. ICU チーム回診

薬剤師の常駐後は週 2 回の集中治療医主導の多職種回診に加え、それ以外の平日で週 3 回の ICU チーム回診を行った。集中治療医主導の回診は多職種間での患者情報（入院理由，入院経過等）の共有を主な目的としている。一方，ICU チーム回診では薬学的介入が主目的で，薬剤師による医薬品の使用状況や患者情報の説明と共に，事前に行った薬物治療の評価内容を多職種で共有している。さらに薬剤師がディスカッションの中心的役割を担うことで理学療法士や看護師等の他職種から薬物治療に有益な情報を得ている。ICU チーム回診は全 ICU 入室患者を対象とし，午前 10 時から 30 分～45 分間で行われる。ICU チーム回診には専従の集中治療医は同行するが，各科主治医は参加していない。しかし，回診後に各職種から主治医へ情報提供を行っている。ICU チーム回診の概要は図 1 に示す。

4. 薬学的介入件数と介入内容

(1) 対象患者および調査期間

対象は ICU 入院中に薬学的介入を行った患者とした。調査期間は担当薬剤師 3 名の勤務割合が同程度となる 2015 年 10 月～2016 年 3 月（常駐前）および 2016 年 10 月～2017 年 3 月（常駐後）の各 6 カ月間とした。

(2) 調査項目および評価方法

薬学的介入件数および内容は，電子カルテより後方視的に調査した。薬学的介入は専従の集中治療医ではなく，各科主治医に対して行った介入のみを対象とした。また，ICU チーム回診による薬学的介入とは，ICU チーム回診時に他職種と議論した内容に関して薬剤師が主治医に対して行った介入とした。薬学的介入内容は，①投与量の是正，②医薬品の追加・中止，③代替薬

への変更，④副作用の発見・回避，⑤投与経路選択と配合変化，⑥DDI，⑦薬物血中濃度モニタリング（therapeutic drug monitoring：TDM），⑧処方不備，⑨検査の追加依頼，⑩その他の計10項目に分類した。また，薬剤師からの提案の受入率と，薬剤師から主治医に対して能動的に情報提供を行った能動的介入の割合も算出した。

5. ICUにおける医薬品関連インシデント件数

(1) 調査期間

調査期間は薬剤師の常駐前の2015年10月～2016年3月，常駐後の2016年10月～2017年3月の各6カ月間とした。

(2) 調査項目

電子カルテ上に提出されたインシデントデータベースから，ICUで発生した全インシデントおよび医薬品関連インシデントを抽出した。抽出した医薬品関連インシデントは患者に実施されたか否かに分類した。調剤関連エラーなどの薬剤師が主因となるインシデントは除外した。

6. 統計処理

2群間の比率の比較には Chi-squared test または Fisher's exact test（期待度数が5未満の場合）を，2群間の平均値の比較には Welch's test を用いた。危険率が5%未満の場合を有意差ありとした。統計解析にはエクセル統計2012（（株）社会情報サービス，東京）を用いた。

7. 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を厳守して実施し、当院の倫理審査委員会の承認（承認番号：300101）を得て実施した。

結果

1. 患者背景

薬学的介入を行った患者は薬剤師の常駐前が 38 名、常駐後が 122 名であり、ICU 総入室患者数に対する割合は有意に増加した ($p < 0.01$)。性別と年齢は常駐前後で有意な差は認められなかった。薬学的介入を行った診療科は常駐前後共に循環器内科が最も多かった (表 2)。

2. 薬学的介入件数の変化

薬学的介入件数は、常駐前 59 件、常駐後 226 件であった。1 日あたりでは、常駐前 0.91 件、常駐後 1.90 件と約 2 倍に増加していた。薬学的介入の受入率と能動的介入の割合は、常駐前後で有意な差は認められなかった。また、ICU チーム回診による薬学的介入件数は常駐後の 15.5%を占めていた (表 3)。

3. 受入れられた薬学的介入内容の変化

常駐後は常駐前と比較し、すべての調査項目において薬学的介入の受入件数が増加していた。常駐前の介入内容では「投与量の是正」と「医薬品の追加・中止」が高い割合を占めていたが、常駐後の介入内容では「投与経路選択と配合変化」と「検査の追加依頼」が大きく増加した (表 4)。また、ICU チーム回診による介入内容では「医薬品の追加・中止」と「副作用の発見・回避」がそれぞれ常駐後介入総件数の約 3 割を占めていた。ICU チーム回診による薬学

的介入事例の一部を表5に示す。なお、「その他」の内容には医薬品禁忌登録や持参薬関連の問い合わせなどが該当した。

4. ICUで発生した医薬品関連インシデント件数の変化

常駐前と比較して常駐後はICUで発生した医薬品関連インシデント件数が102件から93件と減少し、全インシデントに占める医薬品関連インシデントの割合は有意に低下した(26.6% vs 20.0%, $p = 0.02$) (表6)。また、患者に実施されたインシデントおよび実施されなかったインシデントの件数は共に減少傾向を示した。

考察

近年、薬剤師のチーム医療への参画は増加してきており、様々な領域での活躍が期待されている。緩和医療や糖尿病領域においては薬剤師主導のカンファレンスの有用性が報告されているが^{18,19)}、集中治療領域において薬剤師が主体的にチーム医療に関わる報告は少ない。また、ICUにおける薬剤師の常駐が適切な薬物治療に貢献できることは複数報告されてきているが^{20,21)}、医薬品関連インシデント発生件数への影響を常駐開始前後で比較検討した報告はない。本研究では、ICUチーム回診の導入および薬剤師のICU常駐化が、薬学的介入件数と医薬品関連インシデント件数に与える影響を検討した。

今回導入したICUチーム回診では、通常医師主導で行われる患者状況の説明を薬剤師と理学療法士が担当し、各職種による専門分野からの視点で評価した患者情報をチーム内で共有している。さらに、ICUチーム回診を通して各職種から挙げられたプロブレムを薬剤師の視点で評価することで、より効果的な薬学的介入の実現を図った。今回、ICUへの常駐開始により薬学的介入の総件

数と1日あたりの件数が増加したが、常駐後の薬学的介入の15.5%がICUチーム回診によるものであり、ICUチーム回診が薬学的介入件数の増加に寄与していると推察される。薬学的介入内容としては「副作用の発見・回避」が最も高い割合を示し、副作用として薬剤性せん妄や薬疹、痙攣、QT時間延長などが挙げられた。既報には、薬剤師が医師主導の回診に同行することで予防可能な副作用の発生率が減少した報告²²⁾やDDIの発生率が減少した報告²³⁾がある。これらは薬剤師が全患者の投薬状況を把握した上で回診に参加することにより、そこで問題提起された症状を薬剤中心に評価することができたことが成果を得た要因ではないかと考えられる。一方、ICUチーム回診においては、薬剤師が提供した患者情報や医薬品情報から他職種が副作用を疑い特定された事例もあれば、他職種より得られた患者情報や問題点から薬剤師が副作用を特定した事例もある。医師からの患者情報だけではなく、回診を通して他の専門職種が抱える問題点について抽出できたことが、医薬品の副作用特定件数の増加につながったと考えられる。

ICUチーム回診の導入により医師や看護師以外の他職種との専門性を活かした患者情報の共有が可能となった。全職種に対する医薬品情報の受動的な提供はもとより、臨床工学技士とは人工呼吸器や透析機器などの医療機器関連の情報の共有化を、管理栄養士とは患者の必要エネルギーや経腸栄養剤・高カロリー輸液を中心に情報の共有化を図った。特に患者と接する機会が多い理学療法士とは患者の日常生活動作の情報や、筋骨格系や意識状態、循環血行動態に影響する医薬品についての情報の共有化を密に行った。重症度の高いICU患者においては、これら専門職種と密な連携を取り薬剤師が主体となって薬物療法に貢献することが、質の高いチーム医療の実践に必要なのではないかと考える。また、特に当院のようなopen system ICUはclosed system (ICU専従医が中心と

なり診療を行う) に比べて主治医が薬物治療の経過を常時把握しにくい環境であることから、ICU チーム回診などを通じた薬剤師の貢献がより必要であると考えられる。

薬学的介入の総件数と1日あたりの件数の増加は、ICU チーム回診の導入による影響だけでなく、常駐化による効果も大きいと考えられる。薬剤師のICU 専従化により薬学的介入件数と薬物治療変更率が増加した報告では、業務時間の増加により入室時から患者確認が可能になったことや、医師や看護師とのコミュニケーション時間の増加が影響していると考察されている²¹⁾。本研究においても常駐後は常駐前と比較して勤務日数が約1.8倍に増加しているため、勤務時間の増加と回診の導入により他職種との日々のコミュニケーション時間が増加し、より効率的な患者情報の共有化が可能となったことが薬学的介入件数の増加に大きく影響しているのではないかと推察した。また、常駐前と比較して常駐後では、受け入れられた薬学的介入内容のすべての調査項目において薬学的介入件数が増加し、特に「投与経路選択と配合変化」と「検査の追加依頼」が大きく増加した。「投与経路の選択と配合変化」では静脈炎関連の指摘が多く、「検査の追加依頼」では各種細菌培養検査や血液ガス分析、電解質測定を追加が挙げられた。ICU では経静脈的に多くの医薬品が投与されるため静脈炎の発生頻度が高く、特に降圧薬のニカルジピンに関しては投与速度やルート管理で積極的に介入する必要があると報告されている⁴⁾。また、薬剤師がICU に常駐することで連日の検査値確認が容易となり、疑義に対する必要な検査依頼の増加につながったと考えられる。

薬剤師が救命救急センターに常駐することにより、常駐初年度と比較し翌年度以降の医薬品関連インシデント件数が減少した報告がある²⁴⁾。一般的に、インシデント報告件数は職員の医療安全に対する意識の高さに影響すると考えら

れているため²⁵⁾、医薬品関連インシデント件数のみを用いた評価では職員の医療安全意識レベルが反映されず、正確に評価できていない可能性がある。そのため、本研究では ICU で発生した医薬品関連インシデント件数と全インシデント件数を評価指標として用いた。その結果、常駐前に比べて常駐後の全インシデント件数は増加したにもかかわらず、医薬品関連インシデント件数は減少していた。これは、職員の医療安全意識の影響ではなく、薬剤師の ICU 常駐化が医療安全に貢献できたことを示唆する結果であると考えられた。病棟薬剤業務の推進がインシデント全体に占める医薬品関連インシデント割合の低下につながった報告²⁶⁾と同様、ICU においても薬剤師常駐による病棟薬剤業務の推進が医薬品関連インシデント減少に寄与でき得ることを示した。

本研究の限界として、電子カルテ記録を用いた後方視的な研究であることが挙げられ、すべての薬学的介入が結果に反映されていない可能性が考えられる。また、常駐開始前後で担当薬剤師の勤務割合は同じではあるが、ICU 従事年数が 1 年異なることや、ICU 業務を標準化していないため介入内容も担当薬剤師間や時期によってばらついていたことも挙げられる。さらに、医師や看護師の入れ替わりが提案の受入率やインシデント件数に影響する可能性も大いに考えられる。より正確に ICU チーム回診や薬剤師常駐による効果を評価するためには、前向きに検討を行う必要があると考える。

本報告では、ICU チーム回診の導入および薬剤師の ICU 常駐化による効果を、薬学的介入の件数とその内容および医薬品関連インシデント件数を指標として調査した。その結果、薬剤師が ICU に常駐し主体的にチーム医療に参画することは、薬学的介入件数の増加と医療安全の向上につながると示唆された。

小括

ICU への薬剤師専従化と多職種チーム回診の導入により、1 日あたりの薬学的介入件数は約 2 倍に増加し、ICU 全インシデントに占める医薬品関連インシデントの割合は有意に低下した。薬剤師が ICU に常駐し、多職種チーム回診を通じて ICU における薬物治療に積極的に関与することは、薬物治療適正化の推進と医療安全の観点から重要であると示唆された。

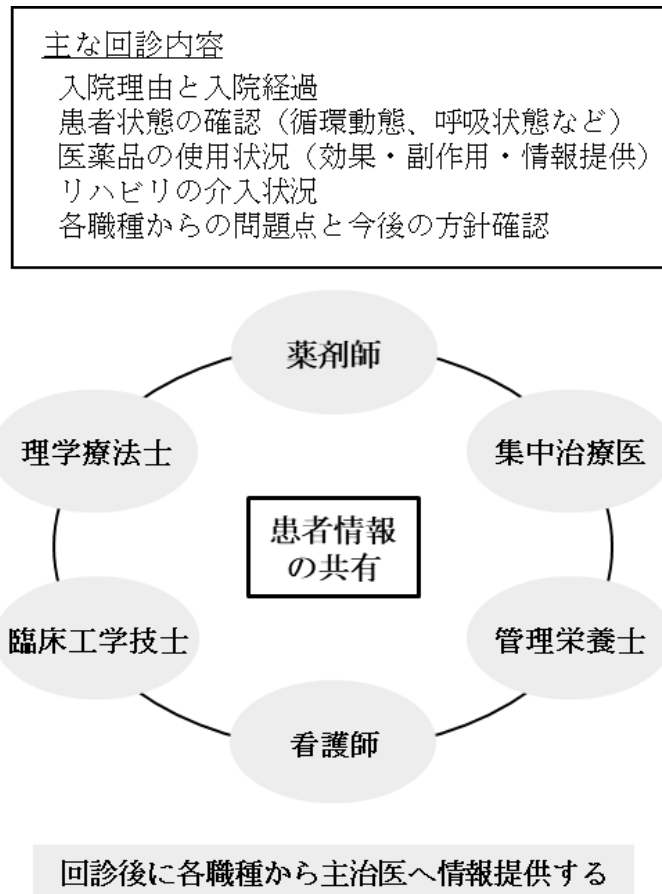


図1 ICU チーム回診の概要

表 1 ICU 専従薬剤師の業務スケジュール

業務内容	
8:30	電子カルテでの患者情報収集 (夜間入室患者情報, 処方内容, バイタルサイン, 検査値の確認等)
9:30	ベットサイドでの患者確認
10:00	ICU チーム回診 (週 3 回) or 集中治療医主導の回診 (週 2 回)
11:00	調剤室業務, 休憩
13:00	薬剤管理指導業務, 病棟薬剤業務 (配合変化や持参薬内容の確認, 疑義照会, 他職種からの問い合わせ対応等)
17:00	終業

表 2 患者背景

	常駐前	常駐後	p 値
対象患者数 (人)	38 (4.7)	122 (16.6)	< 0.01 ^{a)}
年齢 (歳)	71.1±18.1	70.0±15.5	0.99 ^{b)}
性別 (男性/女性)	19/19	66/56	0.65 ^{a)}
診療科別			
循環器内科	14 (36.8)	50 (41.0)	0.64 ^{a)}
心臓血管外科	4 (10.5)	18 (14.8)	0.50 ^{a)}
内科	4 (10.5)	23 (18.9)	0.23 ^{a)}
外科	9 (23.7)	15 (12.3)	0.08 ^{a)}
脳神経外科	4 (10.5)	9 (7.4)	0.50 ^{c)}
その他	3 (7.9)	7 (5.7)	0.70 ^{c)}

年齢は平均 ± 標準偏差で, () 内は割合

^{a)} : Chi-squared test, ^{b)} : Welch's test, ^{c)} : Fisher exact test

表 3 薬学的介入件数

	常駐前	常駐後	p 値
薬学的介入件数	59	226	
能動的介入	53 (89.8)	197 (87.2)	0.57
受動的介入	6 (10.2)	29 (12.8)	
受入れられた介入件数	54 (91.5)	205 (90.7)	0.84
勤務日数	65	119	
1日あたりの介入件数	0.91	1.90	
ICU チーム回診による介入件数	—	35 (15.5)	
受入れられた介入件数	—	30 (13.3)	

() 内は割合, Chi-squared test

表 4 受入れられた薬学的介入の内容

	常駐前 (n = 54)	常駐後 (n = 205)	p 値	ICU チーム回診 による介入 (n=30)
投与量の是正	14 (25.9)	35 (17.1)	0.13 ^{a)}	4 (13.3)
医薬品の追加・中止	14 (25.9)	48 (23.4)	0.70 ^{a)}	10 (33.3)
代替薬への変更	5 (9.3)	16 (7.8)	0.77 ^{b)}	
副作用の発見・回避	10 (18.5)	30 (14.6)	0.48 ^{a)}	11 (36.7)
投与経路選択と配合変化	1 (1.9)	10 (4.9)	0.46 ^{b)}	2 (6.7)
DDI	1 (1.9)	4 (2.0)	1.00 ^{b)}	
TDM	8 (14.8)	38 (18.5)	0.52 ^{a)}	
処方不備	0	2 (1.0)	1.00 ^{b)}	
検査の追加依頼	1 (1.9)	14 (6.8)	0.20 ^{b)}	3 (10)
その他	0	8 (3.9)	0.21 ^{b)}	

() 内は割合

^{a)} : Chi-squared test, ^{b)} : Fisher exact test

表5 ICU チーム回診による共同介入事例

薬学的介入の分類	職種	介入内容
副作用の発見・回避	理学療法士	消化管蠕動運動亢進のためにメトクロプラミド注 10mg が 1 日 3 回開始され、回診時に錐体外路症状出現の可能性を他職種に周知した。投与開始 2 日目より、口角と上肢の不随意運動が認められ、リハビリ介入中の理学療法士より指摘された。薬剤性の錐体外路症状の可能性を主治医に伝え、メトクロプラミド注は中止となった。中止後に不随意運動は改善した。
投与量の是正	理学療法士	術前より統合失調症で複数の抗精神病薬（クロルプロマジンやレボメプロマジンなど）を服用されている患者において、術後になかなか離床が進まない状況があった。日々の回診時に、術前の日常生活動作や現在のリハビリ状況について理学療法士と情報共有を行い、早期離床のためにレボメプロマジンの減量を主治医に提案した。減量 2 日後には起立・立位保持訓練を行えるまで改善し、精神症状の悪化なく ICU を退室した。
投与量の是正	臨床工学技士	持続的血液濾過透析を行っている敗血症の患者に対してサイトカイン吸着目的で AN69ST 膜を使用していたが、回路内凝固が続き回診時に臨床工学技士より問題提起された。AN69ST 膜は抗凝固薬のナファモスタットメシル酸塩を吸着することが知られている。臨床工学技士と対応策を話し合った後に主治医を含めて話し合い、抗凝固薬はヘパリンに変更ではなくナファモスタットメシル酸塩の増量で対応することにした。増量以降は回路内凝固による回路交換は発生しなかった。
投与経路の選択と配合変化	管理栄養士	腸瘻から抗結核薬の簡易懸濁法投与と経管栄養の持続注入を開始していた患者の腸瘻チューブが数日後に閉塞した。管理栄養士と話し合い、酸性薬剤であるリファンピシンやピリドキサールにより経管栄養中のたんぱく質が変性し閉塞した可能性を疑った。主治医に薬剤と経管栄養の同時投与の回避と温湯での前後フラッシュを提案した。また、再挿入した胃瘻チューブでも投与薬液が戻ってくる状況が続いていた。胃瘻からの逆流を軽減するためにメトクロプラミド注の開始と 30° のベッドアップも提案した。変更後は ICU 退室時まで、胃瘻チューブの閉塞と胃瘻からの逆流は生じなかった。
医薬品の追加・中止	看護師	昼夜逆転傾向で、さらにせん妄評価（CAM-ICU）が陽性の術後患者に対して看護師からの相談あり。医師の不眠不穏時の指示がハロペリドール 5mg の静脈内投与であり、患者に連日投与している状況があった。不眠を伴う過活動型せん妄には睡眠導入薬の使用も推奨されており、せん妄の予防効果が期待されるスボレキサントの開始を主治医に提案した。服用開始翌日より夜間の良好な睡眠を得られるようになり、せん妄の出現も消失した。ICU 退室後は不眠時のみの服用となり、最終的にはスボレキサントの必要なく退院した。

表 6 医薬品関連インシデント件数

	常駐前	常駐後	p 値
ICU 全インシデント	384	465	
医薬品関連インシデント	102 (26.6)	93 (20.0)	0.02
患者に実施された	69 (18.0)	64 (13.8)	0.09
患者に実施されなかった	33 (8.6)	29 (6.2)	0.18

数値はインシデント件数を示す，() 内は割合

Chi-squared test

第2節 薬剤師による医薬品に関連した血液・尿検査の代行オーダーの評価

緒言

病院薬剤師は入院患者に対して実施する薬剤管理指導業務や病棟薬剤業務などを通じて最適な薬物治療が実践されるよう努めている。特に薬剤管理指導業務においては患者個々の薬物治療を薬学的観点から評価している。薬物治療を正しく評価するためには自覚症状などを患者から直接聴取し得られる主観的情報だけでなく、血圧や血液検査値のような客観的情報も必要となる。しかし、血液検査のような侵襲度が高い検査においては実施可能な回数が限られるため、必要な血液検査値が測定されず、薬物治療を十分に評価できない事例を経験する。この場合、薬剤師は医師に血液検査測定の提案を行うが、すべてのケースで提案が受諾されるわけではない。むしろ医師の業務が多忙な場合などには添付文書における「重要な基本的注意」に該当するような推奨度の高い測定項目の提案であっても受諾されないこともある。その場合、薬剤師は医薬品の適正使用を推進する機会を失うことになり、薬剤師によるアセスメントの質的低下は避けられない。すなわち、現在、薬剤師に与えられている権限内で主体的に医薬品の適正使用を推進していくことは極めて困難な状況にあるといえる。

この状況を改善するため、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコールに基づく薬物治療管理（protocol based pharmacotherapy management : PBPM）の導入することとした。本PBPMでは、添付文書で定期的な血液・尿測定が推奨されている医薬品に関して医師の承諾が得られれば検査の代行オーダーを可能とすることで、医師の負担軽減に繋がるだけでなく、薬剤師が医薬品の適正使用を更に推進でき得ると考えた。

一方、2016年に日本医療薬学会から示されたPBPM導入マニュアルでは、PBPMは薬剤師の専門能力に基づく薬物治療の高度化や安全性確保、医師の業務負担軽減などを可能にするものであると同時に、それぞれの医療機関で抱えている薬物治療における問題を解決するための有用な手段でもあり、PBPMを実施するにあたりまず問題抽出が重要であるとされている。

(<https://www.jsphcs.jp/news/banner/20160613-1.pdf>, 2020年12月1日) そこで、当院ICUにおける薬物治療に関して検討した結果、PBPM導入により改善が見込める問題を抽出した。その問題とはCHDF施行中に推奨されている血清P濃度の定期的な測定が実施されていないことである。CHDFを施行する際の補液や透析液として用いるサブラッド®血液ろ過用補充液BSGにはPが含有されていないため、長期間CHDFを施行した場合、低P血症の発症が危惧される^{27,28)}。しかし、当院における血清P濃度の測定率は低く、また薬剤師の測定提案が受諾されない事例も多かった。医師と本事例について協議した結果、薬剤師が血液検査を代行オーダーすることで改善できる可能性が高いという結論に至った。

そこで本研究では、本PBPMの導入による効果を「CHDF施行中の血清P濃度測定率」を指標として検討した。

方法

1. PBPMの手順

(1) プロトコールの作成から導入まで

プロトコール作成から導入までのフローチャートを図2に示す。プロトコールの合意・承認に際し、まず「病院長」の合意を得た後、各診療科部長が参加する「診療部長会議」にて承認を得た。

(2) PBPM の概要

本プロトコールは、「添付文書において定期的な血液・尿測定が推奨されている医薬品に関して、薬剤師は薬剤管理指導などを通じて血液・尿検査が必要と判断した場合、医師の口頭承諾により検査の代行オーダーが可能となること」と規定した。薬剤師が血液検査をオーダーする場合、患者の負担軽減を考慮し、既に採血済みあるいは採血オーダーされている未来日時の血液検査に対して検査項目を追加することを原則とした。また、生化学検査と凝固検査など採血検体が異なる場合があることにも留意した。

薬剤師が検査の必要性を的確に判断するための支援ツールとして、当院採用薬のうち添付文書において定期的な血液・尿検査が推奨されている医薬品を調査し、電子カルテ内で常に閲覧可能な一覧表をPBPM導入前に作成した(図3)。なお、当院の電子カルテはソフトウェアサービス社製「e-カルテ®」を用いており、薬価収載されたすべての医薬品の添付文書を閲覧できるシステムが搭載されている。

(3) 検査代行オーダー後の運用手順

血液・尿検査を代行オーダーした薬剤師は、専用のテンプレートを用いて「提案が受諾され代行オーダーしたこと」、「検査日」、「検査項目」、「検査対象薬」を速やかに電子カルテに記録する。また、検査の代行オーダーを指示した医師は、専用の代行オーダー承認アプリを用いて事後承認を行う手順とした。

2. 対象患者と調査期間、評価方法

(1) PBPM 実施状況

当院の外来・入院患者に対して、PBPMを開始した2020年1月23日から2020年9月24日までの間に、「薬剤師が血液・尿検査を医師に提案した症例」、「提案

が受諾された症例」, および「受諾された検査を薬剤師が代行オーダーした件数 (PBPM 実施件数)」を調査した。なお, 当院では VCM の全ての TDM に薬剤師が介入するため薬剤師が血液・尿検査を医師に提案した症例に VCM 血中濃度の測定を含めず, 薬剤師が VCM の血中濃度測定を代行オーダーした場合のみを対象とした。

(2) CHDF 施行中の血清 P 濃度測定率

2019 年 1 月 1 日から 2020 年 9 月 24 日までの間で CHDF を 3 日以上施行した患者を対象とし, PBPM 導入前 (2019 年 1 月 1 日～2020 年 1 月 22 日) と導入後 (2020 年 1 月 23 日～2020 年 9 月 24 日) における CHDF 施行中の血清 P 濃度測定率および CHDF 開始後 3 日以内の血清 P 濃度測定率を調査した。また, CHDF を 6 日以上施行した患者のみを対象として測定頻度を算出した。{測定頻度(日) = CHDF 施行日数 / 血清 P 濃度測定日数} さらに, 薬剤師が医師に行った測定提案の受諾率, 測定された血清 P 濃度, 低 P 血症患者数および静注用リン製剤投与患者数をそれぞれ調査した。なお, 当院で CHDF を施行する場合の補液や透析液は全てサブラッド®血液ろ過用補充液 BSG を用いており, 除水しない場合のろ過流量は 600～1000 mL / hr の条件で施行されている。当院における CHDF 施行はすべて ICU 入室患者に限られている。ICU 担当薬剤師として 3 名が従事し, 週替わりで 1 名の薬剤師が平日常駐勤務する体制をとっており, 対象期間内で ICU 担当薬剤師の変更はない。

3. 統計解析

質的変数の比較には Fisher' s exact test を, 量的変数の比較には Mann-Whitney U test を用い, 危険率 5%未満 ($P < 0.05$) を有意水準とした。統計解析はエクセル統計 2012 ((株) 社会情報サービス, 東京) を用いた。

4. 倫理的配慮

本研究は自施設における医療の質の確保のためにデータを集積・検討したものであるとして当院倫理委員会への付議は不要と判断されたが、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を厳守して実施した。

結果

1. PBPM 実績

対象期間中に実施した PBPM 総件数は 111 件であった。実施した薬剤師数は 22 名であり、当院在籍薬剤師の 48.9 % (22 名/ 45 名) が実施していた。検査のオーダー方法は 97.2 % (69 件/ 71 件) が既存オーダーへの追加であった。新規オーダーの 2 件は血液ガス分析検査であった。医師への血液・尿検査提案はすべて承諾され、薬剤師の代行オーダーの割合は 93.4 % (106 件/ 111 件) であった。検査項目は血清電解質が 49 件と最も多く、次いで TDM 46 件であった (表 7)。

なお、評価日前に患者が死亡または通院中止した場合を除くすべての検査提案症例において、薬剤師が検査結果を評価していた。また、TDM を除く検査提案において検査後に投薬内容が変更となった割合は 37.3 % (28 件/ 75 件) であった。

2. CHDF 施行中の血清 P 濃度測定率

導入前 23 名、導入後 14 名が調査対象となった。PBPM 導入前後の血清 P 濃度測定率は、導入前 65 % (15 名/ 23 名)、導入後 100 % (14 名/ 14 名) であり、PBPM 導入後は導入前に比べて血清 P 濃度測定率が有意に上昇した ($P < 0.01$)。

また、CHDF 開始後 3 日以内の血清 P 濃度測定率においても導入後は有意に上昇した (52 % vs 100 %, $P < 0.001$)。さらに、導入後の測定提案受諾率は 100 % (17 件/ 17 件) であり、導入前と比較して有意に上昇した ($P < 0.001$)。測定頻度、血清 P 濃度、低 P 血症患者数および静注用リン製剤投与患者数においては導入前後で有意な差は認めなかった (表 8)。

考察

入院患者に対して実施する薬物治療の適正化を目的として、また当院で抱える薬物治療上の問題に対する解決策として、薬剤師が主体的に血液・尿検査の必要性を判断し代行オーダーを実施するという PBPM を導入した。これまで薬剤師がプロトコールに基づき血液・尿検査を代行オーダーした取り組みとして、TDM 対象薬、抗悪性腫瘍薬、抗凝固薬などを対象とした多くの PBPM が報告されている²⁹⁻⁴²⁾。本 PBPM と既報 PBPM の大きな相違点は、本 PBPM が診療科や入院外来問わず添付文書で血液・尿検査が推奨されている医薬品を使用するすべての薬物療法を代行オーダーの対象としていることである。PBPM 導入にあたり多くの医師より、本プロトコールが「医師の負担軽減効果が期待できる」、「原則として既存採血オーダーへの項目追加であり患者負担も最小限である」、「添付文書に基づいた適正使用の推進に寄与できる」などの好意的な意見を得た。実際に PBPM 導入後の血液・尿検査の提案は 111 件すべてが受諾され、代行オーダー率も 95.5 % と高い割合であったことから本 PBPM が当院の医師に広く受け入れられたと考えられた。

特に頻度の高かった測定項目は血清電解質であり、酸化マグネシウム服用患者に対する血清 Mg 濃度測定や活性型ビタミン D3 製剤服用患者に対する血清カルシウム濃度測定を実施した事例が散見された。昨今、酸化マグネシウムによる

高 Mg 血症 (<https://www.pmda.go.jp/files/000235889.pdf>, 2021 年 4 月 12 日), 活性型ビタミン D3 製剤であるエルデカルシトールによる高カルシウム血症 (<https://www.pmda.go.jp/files/000237206.pdf>, 2021 年 4 月 12 日) についてそれぞれ製薬会社と医薬品医療機器総合機構から注意喚起され, 薬剤師は今後さらに定期的な血液検査の遵守を支援していく必要がある。本 PBPM を活用することでこれらの適正使用を推進できる可能性がある。

CHDF は通常の血液透析に比べてより緩徐な血液浄化療法が可能となるため主に循環動態の不安定な重症患者の腎補助療法として用いられている。CHDF 用の補充液として国内で唯一適応のあるサブラッド®血液ろ過用補充液 BSG には P が含まれていないため, CHDF 施行中は低 P 血症の発症が懸念されている。またカリウム (potassium : K) と Mg の含有も低濃度であるため低 K 血症, 低 Mg 血症の発症も問題となり, 添付文書においてもこれら電解質の定期的な測定が推奨されている。(扶桑薬品工業株式会社 サブラッド®血液ろ過用補充液 BSG, 2017 年 10 月改訂 (第 3 版)) 低 P 血症とは一般的に 2.5 mg/dL 以下の状態をさし, さらに 1.0 mg/dL 未満の状態を重度の低 P 血症として定義されている。低 P 血症による症状は, 神経系, 心血管系, 免疫系, 筋骨格系の障害など様々であるが⁴³⁾, とりわけ重度の低 P 血症になると呼吸筋の低下に伴う人工呼吸器離脱遅延⁴⁴⁾, 心収縮力の低下⁴⁵⁾, さらに死亡率上昇にも影響する⁴⁶⁾と報告されている。当院において血清 P 濃度測定率が低下していた要因として, 血清 P 濃度が他の電解質に比べて採血頻度が低い傾向にあることが考えられたが, そのほかに当院 ICU の診療体制が影響していると考えられた。当院は各科主治医がそのまま ICU でも主診療を行う open system を採用しており, 必ずしも主治医が CHDF 管理に精通した医師であると限らないのが現状である。実際に本研究の PBPM 導入後において CHDF 施行患者 14 名に対して施行した主治医は 12 名で

あり、必ずしも特定の医師が CHDF を管理している状況でなかった。PBPM を導入する前より ICU 担当薬剤師が測定提案をしていたが、測定実施に至る割合は低かった。薬剤師が提案した時点で口頭同意を得られるものの実際に翌日の測定オーダーへ反映されていない事例が多かったことから本 PBPM が有用と推察した。PBPM 導入後は担当薬剤師 3 名による測定提案はすべて受諾され、全件薬剤師が代行オーダーを実施した。その結果、すべての症例において CHDF 施行開始早期から血清 P 濃度の測定が実践された。さらに介入患者 8 名に対して 17 件の追加検査オーダーが実施され、最も測定間隔が長かった事例でも平均 3.3 日に 1 回は測定されていたことから、血清 P 濃度の定期的な測定を実践することもできたと示唆された。一方、本プロトコールは既存採血オーダーへの項目追加を原則としているため、対象患者の翌日の採血オーダーを医師が深夜に実施した場合に薬剤師が代行オーダーできない事例が散見された。このことから CHDF 施行時はルーチン検査として血清 P 濃度を測定するよう医師へ提言していくことも必要である。また、PBPM 導入後に定期的な血清 P 濃度測定を実施していたにもかかわらず重度の低 P 血症が 1 例発症したため、今後は低 P 血症の発症率低下にも貢献していく必要があると考える。特に当院のように多くの医師が CHDF を施行する医療機関においては、薬剤師の介入が必要でありさらに血液検査の代行オーダーが有用であると推察される。

日本医療薬学会の PBPM 導入マニュアルでは、PBPM 導入後も定期的に再評価し手順や実施内容の改善を図ること、すなわち PDCA (Plan (計画) →Do (実行) →Check (評価) →Act (改善)) サイクルをまわすことによってより良いプロトコールへ改訂していくことが重要であると示されている。本 PBPM における「VCM トラフ濃度測定」では、導入後に再評価したことで、どちらも医師確認不要で代行オーダー可能とする PBPM へ改訂された。PBPM 導入後も PDCA

サイクルをまわしたことでより良いプロトコールへ改訂されたものと考えられた。

今回我々は、患者の薬物治療の質的向上および医師の負担軽減を目的として本 PBPM を導入した。その結果、CHDF 施行中の血清 P 濃度測定率は有意に上昇した。当院において多くの医師に受け入れられたことから、他医療機関においても比較的導入しやすい PBPM であると考えられる。

小括

医薬品に関連する検査に関しては薬剤師が代行オーダーを可能とする PBPM の導入により、すべての検査関連の提案が医師に受諾され、薬剤師が多くの検査オーダーの代行入力を行った。「CHDF 施行中の血清 P 濃度測定率」のみならず、他の検査関連の問題にも適用できると考えられ、薬剤師が主体的に薬物治療の適正化を推進できる PBPM であると示唆された。

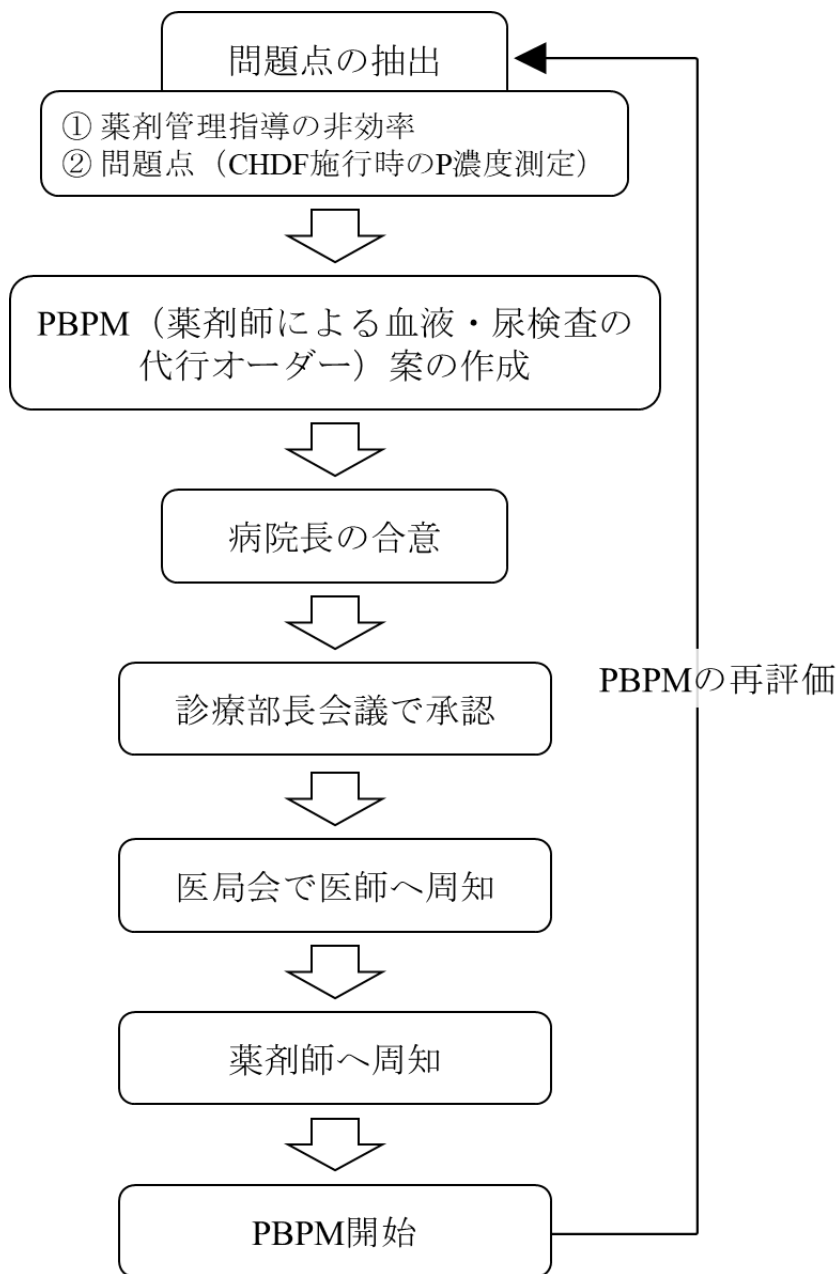


図2 プロトコール作成から PBPM 導入までのフローチャート

大分類	小分類	一般名	商品名	血液検査				尿検査					
				CBC	肝	腎	電解質		TDM	その他			
ビタミン剤、輸液・栄養剤	経腸栄養剤	経腸成分栄養剤(消化態)	エレンタールP乳幼児用配合内用剤、エレンタール配合内用剤				●	微量元素、ビタミン					
		経腸成分栄養剤(半消化態)	エンシュア・H(味4種)				●	微量元素、ビタミン					
		透析・腹膜透析液	人工透析液	サブラッド血液ろ過用補充液				●					
		高カロリー輸液	高カロリー輸液用微量元素製剤	高カロリー輸液				●	血糖(微量元素)				
	補正用製剤	微量元素	高カロリー輸液用微量元素製剤	ドレニック注					微量元素				
		リン酸ナトリウム	リン酸Na補正液0.5mmol/mL				●	P, Ca					
		炭酸水素ナトリウム	メイロン静注8.4% 20mL、250mL					Na		血液ガス			
		塩化ナトリウム	シオタブ(NaCl0.45g/錠)、塩化ナトリウム注10%シリンジ					Na, Cl					
		硫酸マグネシウム	硫酸Mg補正液1mEq/mL					Mg					
		塩化カリウム	K.C.L.エリキシル(10W/V%)					●	K				
	カリウム製剤	L-アスパラギン酸カリウム	アスパラカリウム錠300mg、注10mEq					●	K				
		グルコン酸カリウム	グルコンサンK錠4mEq/g					●	K				
		塩化カリウム	KCl注20mEqキット					●	K, Cl				
	血漿増量薬	ヒドロキシエチルデンプン	ボルベン輸液6%				●	Na, Cl					
脂肪乳剤	ダイズ油	イントラリボス輸液20%				●		血清脂質、血清尿酸値					
ビタミン製剤	ビタミンK	メナトレン	ケイツーN静注10mg						PT、PIVKA				
感覚器官用剤	皮膚科治療薬	皮膚潰瘍治療薬	スルファジアジン錠	ダーベンクリーム1%						血清尿酸値			
		ハンセン病治療薬	ジアフェニルホルン	レクチノール錠25mg							血清尿酸値		
	角化症・乾癬治療薬	エトレチナート	チガソノカプセル10								TG		
		マキサカルシトール	オキサソール軟膏25μg/g					●	Ca				
		カルシボトリオール・ベタメタゾン	ドボベツゲル、軟膏					●	Ca				
	マキサカルシトール・ベタメタゾン	マーデュオックス軟膏					●	Ca					
	アトピー性皮膚炎治療薬	タクロリムス	タクロリムス軟膏0.1%、プロトピック軟膏0.03%小児用					●					
その他	漢方薬		甘草を含む漢方薬							K			
その他	子宮用剤	子宮運動抑制薬	リトドリン	ウテミン注50mg、リトドリン注50mg				●					
		硫酸マグネシウム	マグセント注100mL、マグセント注シリンジ40mL						Mg				
	酸性尿改善薬	クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム	ウラリット-U配合散					●	K				
	その他の診断用薬	アミレプリン錠	アラベル内用剤1.5g					●					
	その他の治療薬	その他	ジアゾキシド	ジアゾキシドカプセル25mg								血糖	
		カルニチン欠乏改善薬	レボカルニチン	エルカルチンFF錠100mg、エルカルチンFF静注1000mg					●			カルニチン	
	解毒薬	掻痒症改善薬	ナルアラフィン	レミッチOD錠2.5μg								プロラクチン	
			スクロオキシ水酸化鉄	ビートル錠錠分包250mg									フェリチン、PTH
			ポリステレンスルホン酸カルシウム	アーガメイト20%ゼリー25g、カリメート散						●	P, Ca		
		吸着薬	沈降炭酸カルシウム	カルタンOD錠500mg									P, Ca, Mg
ポリステレンスルホン酸ナトリウム			ケイキサレートドライシロップ76%									Na, K	
セベラマー			フォスブロック錠250mg									P, Ca, Cl	
炭酸ランタン			ホスレノールOD錠250mg									P, Ca	
金属解毒薬	クエン酸第二鉄	リオナ錠250mg									PTH、フェリチン		
	デスフェラル注射用500mg	デスフェラル注射用500mg									●		
	酢酸亜鉛	ノバルジン錠25mg									尿検査		

図3 添付文書において血液・尿検査が推奨されている当院採用薬一覧表

当院採用薬のうち添付文書において推奨されている血液・尿検査項目を示している。全7ページ中1ページのみ抜粋

表 7 PBPM 実施結果

	件数 ^{a)}
検査提案件数	111
提案受諾件数	111
薬剤師代行入力 (PBPM 実施件数) ^{b)}	106
医師入力	5
実施薬剤師数 (名)	22
オーダー方法 ^{b)}	
既存オーダーへの項目追加	69
新規オーダー	2
検査項目の内訳 ^{c)}	
TDM ^{d)}	
VCM	32
テイコプラニン	2
ジゴキシン	2
バルプロ酸ナトリウム	2
フェノバルビタール	2
フェニトイン	2
その他 ^{e)}	4
血清電解質	
マグネシウム	24 (8)
リン	17 (6)
カルシウム ^{f)}	8 (3)
凝固	
PT	3 (2)
APTT	3 (1)
HbA1c	5 (3)
甲状腺機能 ^{g)}	2 (0)
血液ガス分析	2 (1)
血算	2 (1)
尿検査	1 (0)
その他 ^{h)}	8 (3)

a) カッコ内は検査後投薬内容が変更となった件数

b) VCM, テイコプラニン, 尿検査の場合を除く

c) 内訳は延べ数

d) 採血時間コメントの追加入力も含む

- e) シクロスポリン, タクロリムス, アミオダロン, テオフィリン
 - f) イオン化カルシウムを含む
 - g) 遊離トリヨードサイロニン (freeT3), 遊離サイロキシシン (freeT4), 甲状腺刺激ホルモン (TSH)
 - h) 血清トリグリセリド, 血清クレアチンフォスフォキナーゼ, 血清コリンエステラーゼ, 血清コルチゾール, 血清亜鉛,
- VCM : vancomycin, TDM : therapeutic drug monitoring, PT : prothrombin time, APTT : activated partial thromboplastin time.

表 8 CHDF 施行患者に対する血清 P 濃度の測定率

	PBPM 導入前	PBPM 導入後	<i>P</i>
CHDF 施行患者数	23	14	
血清 P 濃度測定患者数	15 (65.0 %)	14 (100 %)	0.01 ^{f)}
薬剤師の介入患者数	7 (30.4 %)	8 (57.1 %)	0.17 ^{f)}
血清 P 濃度測定の提案回数	7	17	
提案受諾回数	2 (28.6 %)	17 (100 %)	< 0.001 ^{f)}
代行入力件数	-	17	
CHDF 施行日数 (日) ^{d)}	6 [3-29]	5 [3-30]	0.47 ^{e)}
血清 P 濃度早期測定 ^{a)} 患者数	12 (52.2 %)	14 (100 %)	< 0.001 ^{f)}
測定頻度 (日) ^{b) d)}	1.2 [1.0-2.0]	2.0 [1.0-3.3]	0.31 ^{e)}
血清 P 濃度 (mg/dL) ^{c) d)}	2.1 [0.9-3.7]	2.4 [0.8-6.7]	0.66 ^{e)}
低 P 血症患者数	9	7	0.73 ^{f)}
重度 (< 1.0)	1	1	1.00 ^{f)}
軽度 (< 2.5)	8	6	0.73 ^{f)}
静注用リン製剤投与患者数	5	3	1.00 ^{f)}
診療科 (名)			
循環器内科	8	8	0.30 ^{f)}
内科	7	2	0.43 ^{f)}
消化器内科	1	1	1.00 ^{f)}
外科	4	1	0.63 ^{f)}
心臓血管外科	3	2	1.00 ^{f)}

a) CHDF 開始後 3 日以内の測定

b) 血清 P 濃度測定患者のうち CHDF を 6 日以上施行した患者を対象とし「測定頻度 = CHDF 施行日数 / 測定日数」で算出

c) 複数回測定した場合は最小値で評価

d) 数値は中央値 [最小値 - 最大値]

e) Mann-Whitney *U* test

f) Fisher's exact test

第2章 集中治療室における薬物相互作用

第1節 集中治療室における潜在的な薬物相互作用のリスク因子解析

緒言

医薬品は患者治療における中心的役割を担っているが、医薬品の併用により生じる DDI が臨床上問題となる場合がある。DDI による有害事象や薬理作用の変動が患者治療に悪影響を及ぼす可能性があるため、DDI を理解したうえで適切にマネジメントする能力が薬剤師に求められる。2019 年 11 月に公表された日本医療薬学会の学術第一小委員会編「医療現場における薬物相互作用へのかかわり方ガイド」では、実臨床における DDI マネジメントや研究方法などが解説されている (<https://jsphcs.jp/file/asc1.pdf>, 2020 年 3 月 14 日)。これを機に、薬剤師の DDI マネジメント能力の向上とさらなる処方適正化の推進が望まれる。

DDI に対する介入は、本邦では添付文書情報に従うのが一般的であるが、発生機序から予測される全ての医薬品名は添付文書に記載されていない。一方、海外には第三者機関が提供する医薬品情報リソースが存在し、それを利用した「Micromedex Drug Interactions」や「Lexicomp Drug Interactions」などの DDI 検出プログラムが存在する。これらの DDI 検出プログラムは、添付文書情報だけでなく発生機序から理論的に予測される pDDI も検出可能となっている。海外では DDI 検出プログラムを利用し、各施設における pDDI の発生頻度や内容が報告されているが^{9,47)}、本邦において同様の研究報告はない。

ICU には重症患者が入室し、患者の救命を最優先にした集学的治療が行われる。慢性期と異なり、複雑かつ著しい病態変化に伴って短期間で薬物治療の変更が行われることがある。海外では、ICU においては pDDI のリスクが高い^{9,10)}と報告されているが、本邦 ICU において DDI に焦点を当てた報告はない。そこで

本研究では、当院 ICU における pDDI の特徴を明らかとするため、DDI 検出プログラムを用いて pDDI の発生頻度と内容を調査し、pDDI 発生に関与するリスク因子について検討した。

方法

1. 対象患者および調査期間

当院 ICU は 16 床（2017 年に 20 床から減床）を有し、各診療科医が主治医となる open system ICU である。対象患者は当院 ICU に 7 日間以上在室した 18 歳以上の患者とし、調査期間は 2018 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日とした。

2. 調査項目および調査方法

(1) DDI 検出プログラム

米国の医薬品情報リソース Lexicomp（Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc, 米国）の DDI 検出プログラム Lexicomp Drug Interactions を用いた。この DDI 検出プログラムは同社の臨床意思決定支援情報源 UpToDate（UpToDate Inc, 米国）からも利用可能である。このプログラムにより得られる DDI に関する情報として Risk Rating, Summary, Interacting Category Members, Discussion などがある（<http://webstore.lexi.com/Information/Product-Information/Lexi-Interact-Fields>, 2020 年 3 月 7 日）。Risk Rating では DDI の重要度で 5 段階に評価（A, B, C, D, X）され、DDI に対する介入指標として用いることができる（表 9）。Risk Rating が A と B に該当する DDI は臨床上問題になることはなく、C, D および X に該当する DDI に対しては注意を払う必要があるとされる。その中でも D と X に該当する DDI は医薬品併用により不利益を生じる可能性が高いため、臨床的に重要な DDI とされる。Interacting Category Members には理論的に同じ発生機

序で DDI が起こりうる医薬品が列挙され、Discussion では該当 DDI の根拠となる文献や添付文書の情報が提示され、場合によっては用量や変化率なども含めて解説されている。さらに、特定の剤形や投与経路、投与量などで DDI が生じる場合は、dependencies として DDI に該当する条件が表示される。

(2) 調査項目

すべての調査項目は、電子カルテ情報を基に後方視的に調査した。pDDI の経時的特徴を明らかとするために、ICU 入室から 24 時間後、120 時間後、ICU 退室時の 3 時点における pDDI の発生頻度および内容に関して検討した。120 時間後の設定に関しては予備調査において対象患者の ICU 滞在期間の中央値が 10 日であったため 120 時間（5 日）とし、ICU 退室時は生存退室した患者のみを対象とした。pDDI の内容に関しては、発生機序が薬力学的相互作用および薬物動態学的相互作用（吸収、分布、代謝、排泄）のいずれに該当するかも調査した。pDDI の発生頻度に関しては Risk Rating が C、D および X に該当する pDDI を対象とし、pDDI の内容および pDDI 発生に関与する危険因子の解析においては臨床的に重要であるとされる Risk Rating が D と X に該当する pDDI を対象とした。検出された pDDI が dependencies に記載された条件に該当しない場合は、結果から除外した。また、各調査時点において使用医薬品数が 2 剤以上の患者を解析対象とし、対象患者の背景因子として性別、年齢、主診療科、救急外来からの入室の有無、気管挿管下での人工呼吸器管理の有無、ICU 在室日数、院内死亡、ICU 内死亡および使用医薬品数を調査した。

調査対象医薬品は、調査時点を含む前後 2 日以上で定期使用されている内服薬、外用薬、注射薬および調査時点で持続投与されている注射薬を対象とした。頓用使用の医薬品、投与部位における局所作用を目的とした貼付剤や吸入剤な

どの外用薬，電解質輸液・糖液，経静脈的栄養剤およびビタミン製剤は対象外とした。さらに，内服配合剤に関しては1成分を1剤とし，複数のインスリン製剤の使用は1剤として扱った。

3. 統計解析

2群間の比率の比較には Fisher's exact test を，2群間の中央値の比較には Mann-Whitney U-test を用い，危険率が5%未満の場合を有意差ありとした。pDDI 発生の要因分析として，単変量解析で $P < 0.15$ となった因子を対象とし，ステップワイズ法の変数減少法を用いた多重ロジスティック回帰分析を実施した。統計解析にはソフトウェア EZR (version 1.40) を使用した。EZR は R および R コマンダーの機能を拡張した統計ソフトであり，自治医科大学附属さいたま医療センター血液科のホームページで無償配布されている。

4. 倫理的配慮

本研究は当院倫理委員会への付議は不要とされたが，「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を厳守して実施した。

結果

1. 患者背景

対象患者は男性95名，女性60名の計155名であり，75歳以上が69名(44.5%)，ICU滞在日数の中央値は10日であった。診療科別では循環器内科56名(36.1%)，心臓血管外科37名(23.9%)，内科28名(18.1%)，外科16名(10.3%)，脳神経外科14名(9.0%)およびその他4名(2.6%)であった。救急外来からの入室は86名(55.5%)であり，人工呼吸器管理を要した患者は105名(67.7%)

であった。各調査時点における使用医薬品数の中央値は、ICU入室後24時間が7剤、120時間が9剤、ICU退室時が8剤であり、2剤以上の医薬品を使用していた患者は、ICU入室後24時間が152名(98.1%)、120時間が152名(98.1%)、ICU退室時が130名(83.9%)であった(表10)。

2. pDDIの発生頻度とメカニズム

3時点調査におけるpDDI検出人数はRisk Rating C 123名(79.4%)、D 87名(56.1%)およびX 8名(5.2%)であり、C-D-Xのいずれか1つ以上が検出されたのは137名(88.4%)であった(表11)。Risk Rating Dに該当するpDDIは80組、Xに該当するpDDIは10組が検出された。発生機序別では、薬力学的相互作用57組(63.3%)、薬物動態学的相互作用24組(26.7%)、混合1組(1.1%)、機序不明8組(8.9%)の割合であった。薬物動態学的相互作用に関しては、吸収8組(32%)、代謝17組(68%)であり、分布と排泄過程に該当するpDDIはなかった(表12)。

3. 検出されたpDDIの内容と経時的変化

Risk Rating Dに該当し、検出人数が多いpDDIは「フェンタニルとミダゾラム」、「プラスグレルとヘパリン」、「フェンタニルとプロポフォール」と続いた。さらに、これら3組のpDDIは24時間時点での検出割合が高く、ICU退室時にかけて検出割合が低下した(表13)。Risk Rating Xに該当したpDDIはすべて1名ずつの検出であった。該当したpDDIの組み合わせと内容を表14に示す。

4. pDDI発生に影響を与える危険因子の解析

表15に単変量解析の結果を示す。pDDI発生群において調査した3時点とも

に循環器内科，脳神経外科，ICU 在室日数，使用医薬品数が $P < 0.15$ であった。さらに，24 時間時点では 75 歳以上，心臓血管外科，救急外来からの入室，人工呼吸器管理，120 時間時点では心臓血管外科が $P < 0.15$ であった。それらを説明変数に，Risk Rating D - X に該当する pDDI 発生の有無を目的変数にした多変量解析を行った結果，24 時間時点では「救急外来からの入室」(オッズ比 2.98, 95%信頼区間 1.10 - 8.13, $P = 0.033$)，「人工呼吸器管理」(オッズ比 11.8, 95%信頼区間 3.25 - 43.0, $P < 0.001$) および「使用医薬品数」(オッズ比 1.96, 95%信頼区間 1.55 - 2.47, $P < 0.001$)，120 時間時点では「ICU 在室日数」(オッズ比 1.18, 95%信頼区間 1.08 - 1.30, $P < 0.001$) および「使用医薬品数」(オッズ比 1.39, 95%信頼区間 1.23 - 1.58, $P < 0.001$)，ICU 退室時点では「使用医薬品数」(オッズ比 1.29, 95%信頼区間 1.15 - 1.45, $P < 0.001$) が危険因子として抽出された (表 16)。

考察

近年，本邦の集中治療領域における薬剤師の参画が増加している。本邦 ICU における薬剤師介入に関する報告において，DDI に関する介入は全体の 1.0～3.5%であるとされているが^{2,3,48)}，DDI に焦点を当てた報告はない。また，本邦において DDI 検出プログラムを用いた研究は，添付文書との整合性を比較検討した研究のみである⁴⁹⁾。今回，DDI 検出プログラム Lexicomp Drug Interactions を用い，当院 ICU において生じる pDDI に関して調査した。

海外の ICU における pDDI 発生頻度は 45.5～79 %と報告されている^{9,47,50,51)}。今回の当院における調査では，少なくとも 1 つ以上の pDDI が 88.4 %の ICU 入室患者において検出され，Risk Rating が D もしくは X に該当する臨床的に重要とされる pDDI が 56.1 %の患者で検出された。pDDI 検出回数や調査対象の患者

群が異なるため同列に比較はできないが、当院 ICU に 7 日間以上滞在した患者においては pDDI が多く発生していることが示唆された。一方、pDDI 発生頻度と介入の必要性は必ずしも一致せず、実際に介入が必要な pDDI は 14~25 % であった報告があるように²³⁾、検出プログラムを用いて機械的に検出した pDDI を正しく評価することが重要であると考えられる。病態変化が著しい ICU 入室患者においては、検出された pDDI に対する介入の妥当性を評価するためにも、多職種連携などを通して常に病態の把握に務めるべきであろう。

検出された pDDI の内容に関しては、鎮痛薬であるフェンタニルと鎮静薬（ミダゾラム、プロポフォール）および抗血栓薬の併用が多く検出され、さらに経時的な pDDI の内容の変化が観察された。今回の結果は、フェンタニルとミダゾラムが一番多く検出された報告と一致した⁴⁷⁾。鎮静薬と鎮痛薬の併用は、人工呼吸器管理を要する患者の苦痛を軽減し安静を得るために適宜使用することがガイドライン上で推奨されている⁵²⁾。フェンタニルとミダゾラムの併用により鎮静管理が行いやすくなるが、過度な鎮静による呼吸抑制や低血圧などの有害事象が生じる可能性があるため適切な管理が求められる。また、Coronary Care Unit における pDDI を調べた報告では、抗血栓薬の併用による pDDI が高頻度で検出されている⁵³⁾。冠動脈狭窄に対して冠動脈ステント治療を行う患者では、急性期治療における抗血栓薬の併用が推奨されているが、抗血栓薬は併用することで出血リスクが高くなるため注意が必要である。本研究の調査対象となった患者の主診療科は循環器内科が最も多かったため、抗血栓薬を併用する患者の割合が高くなったと考えられる。さらに、ICU に 7 日間以上滞在した患者を対象としたため、呼吸状態が悪く人工呼吸器管理が必要な患者が多く選択された。そのため、鎮痛鎮静薬と抗血栓薬に関する pDDI が多く検出されたと考える。pDDI の経時変化は、ICU 入室時から退室時にかけて患者の重症度が低下し、それに

伴う使用医薬品や投与経路などの変更により生じたと推察する。そのため、使用医薬品の変更時には pDDI の再評価を行うことが重要であろう。pDDI の作用機序別では薬力学的相互作用が約 6 割を占めており、ベンゾジアゼピン系睡眠薬や鎮痛鎮静薬などの併用による中枢神経系抑制作用の増強、および抗血栓薬の併用による出血リスク増加が多く該当した。さらに、経口糖尿病治療薬とインスリン製剤の併用による低血糖リスク増加も挙げられた。薬物動態学的相互作用の内訳では代謝過程が約 7 割を占めており、薬物代謝酵素であるチトクロム P450 (Cytochrome P450 : CYP) 3A4 誘導作用をもつカルバマゼピンやリファンピシンなどによる pDDI が該当した。ICU において代謝過程における pDDI が多く検出された報告は他にもあり⁴⁷⁾、アゾール系抗真菌薬の CYP3A4 阻害作用が原因となる pDDI が多く検出された報告もある⁵⁴⁾。DDI は発生機序に応じて対処が異なるため、医薬品名の組み合わせだけでなく発生機序まで理解することが DDI マネジメントには必要となる。

Lexicomp Drug Interactions は DDI に関する情報として、根拠となった文献における投与量や血中濃度の変化率などが記載されている場合がある。その情報や dependencies の記載を参考にし、本邦における承認用量を考慮して正しく評価する必要がある。今回の調査において、実際は Risk Rating D としてトルバプタンに関する pDDI が一番多く検出されたが、dependencies に記載の条件を考慮した上で多くを対象外と判断した。トルバプタンの DDI は各製剤の Prescribing Information を情報源とされているが、製剤間の投与量の違いにより DDI 判定が異なる。米国で低ナトリウム血症に適応をもつ低用量 (15–60 mg/day) の製剤に関しては Lexicomp Drug Interactions で Risk Rating D の DDI に該当しないと判定されるため、当院 ICU にて心不全に伴う体液貯留の治療に用いられた投与量 (3.75 - 15 mg/day) は DDI に該当しないと判断した。また、CYP3A4 阻害に関

する DDI を例にすると、Interacting Category Members には同程度の CYP3A4 の阻害薬と基質が多く列挙されるが、実際には医薬品ごとに CYP3A4 の阻害率や寄与率は異なる。また、CYP 分子種によっては活性の人種差や個体差が存在することも知られている。そのため、トルバプタンをはじめとする検出された DDI が、本邦の使用医薬品や患者集団に対して適応可能かどうか個別に判断する必要がある。

pDDI 発生に関与する危険因子を特定するために多変量解析を行った結果、調査した 3 時点において共通する pDDI 発生の危険因子は「使用医薬品数」であった。この結果は、海外の ICU における報告と一致した⁵⁵⁻⁵⁷⁾。ICU 入室から退室までの各時点において使用される医薬品は異なるが、使用医薬品数の増加が単独で pDDI 発生リスクを増加させることを確認できた。一方で、単変量解析において 3 時点ともに有意な因子である「循環器内科」が多変量解析で危険因子に該当しないのは、循環器内科の患者は使用医薬品数が多い傾向にあるため、交絡因子として関与したと考えた。急性期だけでなく慢性期医療においてもポリファーマシーと DDI の関連性が指摘されているため、DDI リスクを考慮したうえで減薬に貢献するのは薬剤師の務めの 1 つであると考ええる。また、24 時間時点において危険因子として抽出された「救急外来からの入室」および「人工呼吸器管理」に関しては、鎮痛鎮静薬および抗血栓薬の併用による pDDI が 24 時間時点において高頻度で検出された結果を反映していると考えられる。人工呼吸器管理の患者では鎮静鎮痛薬の使用頻度が高く、急性冠動脈疾患により抗血栓薬の併用を行っていた患者の大多数が救急外来からの入室であった。120 時間時点において「ICU 在室日数」が危険因子となったのは、人工呼吸器管理（鎮痛鎮静薬を使用）が必要な重症患者ほど ICU 在室日数が長くなる傾向が強いためと考ええる。一方で、「心臓血管外科」が pDDI 発生に影響しない因子となったのは、

手術後に定期使用される医薬品が Risk Rating D および X の pDDI に該当しなかったためと推察する。本研究で行った危険因子の検討において、交絡因子として医薬品個々の特性に関しては検討できていない。CYP 誘導作用がある医薬品や心臓血管系疾患の治療薬、QT 時間延長のリスクをもつ医薬品なども pDDI 発生に影響する危険因子として報告されている^{56,57)}。そのため、使用医薬品数だけでなく薬物動態や薬効などの医薬品特性も考慮したうえでの検討が今後必要である。

本研究の限界として、単施設において実施された後ろ向き研究であることが挙げられる。各施設で採用医薬品や ICU 入室患者の疾患割合が異なるため、今回の結果を他施設にそのまま外挿できない。また、Lexicomp Drug Interactions で検索できない医薬品や頓用使用などの調査対象外とした医薬品があるため、結果に反映されていない pDDI が存在する可能性も考えられる。さらに、Lexicomp Drug Interactions 以外にも DDI 検出プログラムは多く存在し、プログラム間の pDDI 検出率の差異が指摘されているため⁵⁸⁾、他の DDI 検出プログラムも含めて比較検討する必要がある。集中治療領域では救命を最優先とするため、入院前服用薬の継続は最低限となる場合が多い。そのため、集中治療領域だけでなく、回復期や持参薬に関する DDI の検討も望まれる。

本研究では DDI 検出プログラム Lexicomp Drug Interactions を用い、当院 ICU における pDDI の頻度と内容、pDDI 発生に関与する危険因子について報告した。集中治療領域においては、肝・腎機能障害や体液分布変化などの薬物動態に影響する因子が多く存在するため、患者の病態を理解したうえで pDDI の臨床的重要性を考える必要がある。医薬品による患者治療を最適化するためには DDI マネジメントが重要であり、DDI 検出プログラムを用いて自施設 ICU の pDDI を調査することが効果的な薬学的介入の一助になると考えられる。

小括

海外の DDI 検出プログラムを用いることで、本邦 ICU における pDDI を検出可能となり、危険因子として人工呼吸器管理や使用医薬品数等が検出された。しかし、検出された pDDI を正しく評価して介入する能力が必要である。各施設で生じやすい pDDI を把握することが DDI の未然回避につながり、薬物治療の適正化に貢献できると考えられる。

表 9 Lexicomp Drug Interactions における DDI Risk Rating の説明

Risk Rating	Action	Description
A	No known interaction	Data have not demonstrated either pharmacodynamic or pharmacokinetic interactions between the specified agents.
B	No action needed	Data demonstrate that the specified agents may interact with each other, but there is little to no evidence of clinical concern resulting from their concomitant use.
C	Monitor therapy	Data demonstrate that the specified agents may interact with each other in a clinically significant manner. The benefits of concomitant use of these two medications usually outweigh the risks. An appropriate monitoring plan should be implemented to identify potential negative effects. Dosage adjustments of one or both agents may be needed in a minority of patients.
D	Consider therapy modification	Data demonstrate that the two medications may interact with each other in a clinically significant manner. A patient-specific assessment must be conducted to determine whether the benefits of concomitant therapy outweigh the risks. Specific actions must be taken in order to realize the benefits and/or minimize the toxicity resulting from concomitant use of the agents. These actions may include aggressive monitoring, empiric dosage changes, or choosing alternative agents.
X	Avoid combination	Data demonstrate that the specified agents may interact with each other in a clinically significant manner. The risks associated with concomitant use of these agents usually outweigh the benefits. These agents are generally considered contraindicated.

表 1 0 患者背景

項目	患者数 (n = 155)
性別 (男性)	95 (61.3)
75 歳以上	69 (44.5)
診療科	
循環器内科	56 (36.1)
心臓血管外科	37 (23.9)
内科	28 (18.1)
外科	16 (10.3)
脳神経外科	14 (9.0)
その他	4 (2.6)
救急外来からの入室	86 (55.5)
人工呼吸器管理	105 (67.7)
ICU 在室日数 (日)	10 [7 - 38]
人工呼吸器管理あり	11 [7 - 38]
人工呼吸器管理なし	9 [7 - 32]
院内死亡	39 (25.2)
ICU 内死亡	18 (11.6)
使用医薬品数 (剤)	
24 時間	7 [0 - 19]
120 時間	9 [0 - 20]
ICU 退室時	8 [0 - 21]
2 剤以上の医薬品使用	
24 時間	152 (98.1)
120 時間	152 (98.1)
ICU 退室時	130 (83.9)

質的変数は患者数 (%), 連続変数は中央値 [最小値 - 最大値] で表記.

表 1 1 Risk Rating ごとの pDDI 検出人数と頻度

Risk Rating	検出人数	検出頻度 (%)
C	123	79.4
D	87	56.1
X	8	5.2
D - X	87	56.1
C - D - X	137	88.4

検出頻度は全患者 155 名に対する割合.

表 1 2 検出された pDDI (Risk Rating : D - X) のメカニズム別の割合

項目	件数 (n=90)
Risk Rating	
D	80
X	10
pDDI メカニズム	
薬力学的相互作用	57 (63.3)
薬物動態学的相互作用	24 (26.7)
混合	1 (1.1)
不明	8 (8.9)
薬物動態学的相互作用の内訳	
吸収	8 (32)
分布	0
代謝	17 (68)
排泄	0

質的変数は件数 (%) で表記.

表 1 3 高頻度で検出された pDDI (Risk Rating : D) の内容と頻度

検出された pDDI の組み合わせ		理由	検出人数	検出時点別の割合 (%)		
				24 時間	120 時間	ICU 退室時
フェンタニル	ミダゾラム	中枢神経抑制の増強	26	21 (13.5)	15 (9.7)	1 (0.6)
プラスグレル	ヘパリン	出血リスクの増加	18	16 (10.3)	9 (5.8)	3 (1.9)
フェンタニル	プロポフォール	中枢神経抑制の増強	17	13 (8.4)	9 (5.8)	1 (0.6)
アミオダロン	ワルファリン	ワルファリンの代謝抑制	6	3 (1.9)	5 (3.2)	5 (3.2)
デクスメデトミジン	ビソプロロール	徐脈リスクの増加	6	1 (0.6)	2 (1.3)	
インスリン	シタグリプチン	低血糖リスクの増加	5		1 (0.6)	5 (3.2)
クロピドグレル	ヘパリン	出血リスクの増加	4	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.6)
インスリン	テネリグリプチン	低血糖リスクの増加	3	1 (0.6)		2 (1.3)
グルコン酸カリウム	スピロノラクトン	高カリウム血症リスクの増加	3	1 (0.6)		2 (1.3)

質的変数は患者数, () 内は全患者 155 名に対する割合を記載. 3 名以上で検出された pDDI のみを示す.

表 1 4 検出された pDDI (Risk Rating : X) の内容

検出された pDDI の組み合わせ		理由
スルピリド	レボドパ	ドパミン D2 受容体拮抗によるレボドパの効果減弱
ウラピジル	ナフトピジル	アドレナリン α 1 受容体拮抗薬の併用による血圧低下
ウロキナーゼ	ヘパリン	出血リスクの増加
アピキサバン	ヘパリン	出血リスクの増加
ポリスチレンスルホン酸ナトリウム	酸化マグネシウム	代謝性アルカローシスのリスク増加
ポリスチレンスルホン酸カルシウム	酸化マグネシウム	代謝性アルカローシスのリスク増加
メトクロプラミド	リスペリドン	抗精神病薬の有害事象リスク増加
アロチノロール	ツロブテロール	アドレナリン β 2 受容体拮抗によるツロブテロールの効果減弱
ゾルピデム	リファンピシン	CYP3A4 誘導によるゾルピデムの効果減弱
アルガトロバン	リバロキサバン	出血リスクの増加

表 1 5 pDDI (Risk Rating : D - X) に関連する因子 (単変量解析)

因子	24 時間			120 時間			ICU 退室時		
	pDDI あり (n = 67)	pDDI なし (n = 85)	P 値	pDDI あり (n = 58)	pDDI なし (n = 94)	P 値	pDDI あり (n = 40)	pDDI なし (n = 90)	P 値
性別 (男性)	44 (65.7)	51 (60.0)	0.40 ^{a)}	38 (65.5)	55 (58.5)	0.49 ^{a)}	24 (60.0)	57 (63.3)	0.85 ^{a)}
75 歳以上	28 (41.8)	48 (56.5)	0.10 ^{a)}	25 (43.1)	52 (55.3)	0.18 ^{a)}	17 (42.5)	47 (52.2)	0.35 ^{a)}
診療科									
循環器内科	39 (58.2)	17 (20.0)	< 0.001 ^{a)}	33 (56.9)	23 (24.5)	< 0.001 ^{a)}	23 (57.5)	28 (31.1)	0.01 ^{a)}
心臓血管外科	6 (9.0)	30 (35.3)	< 0.001 ^{a)}	9 (15.5)	28 (29.8)	0.05 ^{a)}	8 (20.0)	25 (27.8)	0.39 ^{a)}
内科	9 (13.4)	19 (22.4)	0.21 ^{a)}	7 (12.1)	20 (21.3)	0.19 ^{a)}	4 (10.0)	16 (17.8)	0.30 ^{a)}
外科	7 (10.4)	8 (9.4)	1.00 ^{a)}	5 (8.6)	10 (10.6)	0.79 ^{a)}	3 (7.5)	8 (8.9)	1.00 ^{a)}
脳神経外科	3 (4.5)	10 (11.8)	0.15 ^{a)}	2 (3.4)	11 (11.7)	0.13 ^{a)}	1 (2.5)	12 (13.3)	0.06 ^{a)}
その他	3 (4.5)	1 (1.2)	0.32 ^{a)}	2 (3.4)	2 (2.1)	0.64 ^{a)}	1 (2.5)	1 (1.1)	0.52 ^{a)}
救急外来からの入室	43 (64.2)	40 (47.1)	0.05 ^{a)}	30 (51.7)	53 (56.4)	0.62 ^{a)}	20 (50.0)	55 (61.1)	0.25 ^{a)}
人工呼吸器管理	40 (59.7)	38 (44.7)	0.07 ^{a)}	26 (44.8)	33 (35.1)	0.24 ^{a)}	2 (5.0)	1 (1.1)	0.22 ^{a)}
ICU 在室日数 (日)	11 [7 - 38]	9 [7 - 32]	0.02 ^{b)}	11 [7 - 38]	9 [7 - 24]	< 0.001 ^{b)}	11 [7 - 38]	9 [7 - 33]	< 0.01 ^{b)}
院内死亡	19 (28.4)	19 (22.4)	0.35 ^{a)}	14 (24.1)	24 (25.5)	1.00 ^{a)}	5 (12.5)	16 (17.8)	0.61 ^{a)}
ICU 内死亡	9 (13.4)	9 (10.6)	0.62 ^{a)}	8 (13.8)	10 (10.6)	0.61 ^{a)}	-	-	
使用医薬品数 (剤)	11 [4 - 19]	6 [2 - 14]	< 0.001 ^{b)}	11 [5 - 20]	7 [2 - 17]	< 0.001 ^{b)}	11 [4 - 21]	7 [2 - 16]	< 0.001 ^{b)}

質的変数は患者数 (%), 連続変数は中央値 [最小値-最大値] で表記. a) Fisher's exact test, b) Mann-Whitney U-test.

表 1 6 pDDI (Risk Rating : D - X) に関連する因子 (多変量解析)

因子	24 時間			120 時間			ICU 退室時		
	オッズ比	95%信頼区 間	<i>P</i> 値	オッズ比	95%信頼区 間	<i>P</i> 値	オッズ比	95%信頼区 間	<i>P</i> 値
心臓血管外科	0.033	0.006-0.18	< 0.001	0.29	0.095-0.88	0.029			
救急外来からの入室	2.98	1.10-8.13	0.033						
人工呼吸器管理	11.8	3.25-43.0	< 0.001						
ICU 在室日数 (日)				1.18	1.08-1.30	< 0.001			
使用医薬品数 (剤)	1.96	1.55-2.47	< 0.001	1.39	1.23-1.58	< 0.001	1.29	1.15-1.45	< 0.001

第2節 ブコロームの併用により CYP2C9 を介した薬物相互作用が原因と疑われる低血糖を生じた 1 症例

緒言

ブコロームは 1967 年から本邦のみで使用されている非ステロイド性抗炎症鎮痛薬であり、尿酸排泄促進薬としても使用される。ブコロームは CYP2C9 の阻害作用による DDI を引き起こすことから、その DDI を利用して抗凝固薬のワルファリンの効果増強を期待して使用されることが多い^{59,60)}。ブコロームはワルファリン併用療法以外の臨床報告は少なく、DDI の報告もほとんどない。さらに、その DDI の根本的な分子メカニズムはまだ解明されていない。一方、グリメピリドはスルホニルウレア系の抗糖尿病薬であり、CYP2C9 を介した DDI が報告されている^{61,62)}。今回、グリメピリド服用中の患者にブコロームを追加した後、両剤による DDI が原因と考えられた低血糖を経験した。

症例

2 型糖尿病と高血圧症を既往にもつ 81 歳女性で、グリメピリド 2mg / 日（1 日 2 回朝夕食後）とボグリボース 0.6mg / 日（1 日 3 回食直前）、テルミサルタン 40mg / 日（1 日 1 回朝食後）、アムロジピン 5mg / 日（1 日 1 回朝食後）を服用されていた。この 4 剤は半年以上変更されておらず、服薬コンプライアンスに問題はなかった。労作時の息切れがあり、当院に救急搬送された。入院時の HbA1c（JDS 値）は 6.1 と良好にコントロールされていた。大動脈弁狭窄症と診断され、待機的に大動脈弁置換術が施行された(day 0)。手術後は ICU に入室した。術後の呼吸状態は良好であり、カテコールアミンの使用なしで循環動態は安定していた。術後 1 日目の夕方から食事が開始された。同日に食前血糖値

に応じたスライディングスケール法で超速効型のインスリン投与が開始となった。術後2日目にグリメピリドとボグリボースが再開され、血栓塞栓症の予防でワルファリンが開始された。また、ワルファリンはプロトロンビン時間国際標準比（prothrombin time-international normalized ratio ; PT-INR）を用いて用量調節された。手術後9日目のPT-INRは1.24と低値であったため、同日よりワルファリンの効果増強目的にブコローム300mg/日（1日1回朝食後）が追加された。手術後に使用された薬剤を図4、および臨床検査値の推移を表17に示す。

ブコローム開始後よりPT-INRは延長傾向となり、血糖に関してもブコローム開始翌日より血糖値低下が観察された。ブコローム開始6日目の昼食前と夕食前に56~57 mg/dLの低血糖が発現した。ブコローム開始に伴う薬剤性低血糖の可能性を医師に報告し、糖尿病治療薬の減量を依頼した。その翌日よりボグリボースが中止となり、昼食前、夕食前と就寝前の血糖値は上昇した。その一方で、朝食前の血糖値は変化せずに70~90 mg/dLで推移した。血糖値推移を図5に示す。その後、70 mg/dL以下の低血糖が観察されることはなく、全身状態は安定していたため転院となった（day 19）。入院中の低血糖とPT-INR変動については、お薬手帳に記載することで転院先に情報提供を行った。入院中は糖尿病患者専用食（1600kcal/日）が提供され、終始食事量は安定していた。食事とは別に、術後1日目から術後15日目まで末梢血管から維持液（20 mL/hr, 3.4 kcal/hr）が投与されていた。肝・腎機能とアルブミン値の大きな変動は認められなかった。なお、本症例は薬剤師による聴き取りにおいて、過量服薬やサプリメント等の摂取がないことを確認している。

考察

本症例では、ブコロームの追加後から血糖値低下を認め、ブコローム投与開始 6 日目に低血糖が生じた。ブコロームによる低血糖の副作用報告はない⁶³⁾。入院中の食事摂取量は安定しており、感染症などの術後合併症はなく全身状態は良好に推移していたため、ブコロームが関連した薬剤性の低血糖を疑った。

グリメピリドは膵臓の β 細胞に作用し、血糖値に関係なくインスリンの分泌を促進する。グリメピリドの半減期は3~4時間であるが、血糖低下効果は24時間以上持続する⁶⁴⁾。グリメピリドは、未変化体が主な薬理活性体である。グリメピリドはCYP2C9によって代謝され、その主代謝物は未変化体の約1/3の薬理活性を有する⁶⁴⁾。グリメピリドを服用している患者において、メトロニダゾールやフルコナゾールなどの代表的なCYP2C9阻害薬の併用群で、有意にグリメピリドの投与量が少なかったという報告がある⁶¹⁾。さらに、CYP2C9誘導作用をもつリファンピシンの併用群において、グリメピリドの血中濃度時間曲線下面積 (area under the curve : AUC) が有意に低下した報告がある⁶²⁾。これらのことから、CYP2C9の誘導作用や阻害作用をもつ医薬品との併用により、グリメピリドの血中濃度変化が生じると推察された。一方、ブコロームはCYP2C9の代謝活性阻害作用を有し⁵⁹⁾、ブコロームの併用によりCYP2C9の代表的な基質であるロサルタンの血中濃度が上昇した報告がある⁶⁵⁾。このことから、CYP2C9阻害作用をもつブコロームがCYP2C9の基質であるグリメピリドの代謝を抑制することで、グリメピリドの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。本症例では、ブコロームを追加した翌日から血糖低下を認め、ブコロームの投与6日目に血糖値50台の低血糖を生じた。ブコロームの生物学的半減期は約29時間⁶³⁾であるため、定常状態に達するには時間を要する。その

ため、ブコロームによる CYP2C9 の阻害効果が徐々に高まり、同時にグリメピリドの血糖降下作用の増大として現れたと考えられる。ブコローム追加後の血糖推移からも、ブコロームによるグリメピリドの代謝抑制の可能性を支持することができる。

本症例では、ワルファリンによる影響も考える必要がある。ワルファリンはビタミン K エポキシド還元酵素に作用し、凝固因子の生成を阻害することで抗凝固活性を示す薬剤である。ワルファリンはラセミ体であり、その S 体が R 体の 3~5 倍の薬理活性がある⁶⁶⁾。ワルファリンの S 体は主に CYP2C9、R 体は主に CYP3A4 と CYP1A2 で代謝される⁶⁷⁾。ワルファリンの効果に大きく影響する代謝酵素である CYP2C9 をブコロームが阻害することで、ワルファリンの血中濃度が上昇する⁶⁸⁾。本症例では、ブコローム投与後に PT-INR が延長したが、ワルファリン単独投与では延長しなかった。興味深いことに、ブコローム投与開始後に血糖値は低下した。スルホニル尿素剤とワルファリンの併用群は非併用群に比べて低血糖による入院または救急外来受診率が高かったとする報告では、低血糖の発現機序は CYP2C9 の代謝競合である可能性がある^{と指摘している}⁶⁹⁾。スルホニル尿素剤とワルファリンはともに CYP2C9 で主に代謝されるため、ワルファリンの投与量が多いとスルホニルウレアの代謝速度が遅くなる可能性がある。このことから、ワルファリンが CYP2C9 によるグリメピリドの代謝を阻害することにより、グリメピリドの血糖降下作用を増強する可能性が考えられる。また、ワルファリン自体にも血糖降下作用がある可能性も指摘されている⁷⁰⁾。ブコロームによりワルファリンの血中濃度が上昇する⁶⁸⁾ことから、ワルファリンによって低血糖の発現リスクがより高まることが推察される。一方で、グリメピリドが CYP2C9 を介してワルファリンの代謝を競合的に阻害することが *in vitro* 系で報告されている⁷¹⁾。これに関しては知見が不足

しているが、本症例における PT-INR 変動に関しては、ブコロームだけでなく CYP2C9 の共通基質であるグリメピリドが影響している可能性もある。本症例のワルファリンとグリメピリドのように、服用薬の中に CYP2C9 の基質が複数含まれる場合は、相互に影響しあう可能性を考える必要がある。

CYP2C9 阻害による機序以外に、血清タンパク結合置換による DDI も考える必要がある。ワルファリン、ブコローム、グリメピリドは血清タンパク結合率が高く、主にアルブミンに結合する^{66,72,73)}。ワルファリンとブコロームはアルブミン結合サイト I に、グリメピリドは結合サイト I と II に結合すると報告されている⁷⁴⁻⁷⁶⁾。そのため、アルブミン結合サイト I での結合置換がグリメピリドの効果に影響する可能性も考えられる。しかし、血清タンパク結合置換による DDI の多くは、経口投与される薬剤の遊離型薬物血中濃度にほとんど影響を与えないと考えられているため⁷⁷⁻⁷⁹⁾、本症例の低血糖の要因とは考えづらい。

ところで、この患者が服用していた医薬品の中で低血糖の報告があるのはボグリボースとグリメピリドである。ボグリボースは食後過血糖を改善する α グルコシダーゼ阻害薬である。ボグリボースは血液中にはほぼ移行せず腸管内で直接薬効を示し、糞便中から排泄される⁸⁰⁾。薬理機序からは α グルコシダーゼ阻害薬が単独で低血糖を起こす可能性は低い。実際に、ボグリボース単独での低血糖発生率は他の糖尿病治療薬と比較しても低いことが報告されている^{81,82)}。本症例では、感染症などの他疾患の合併もなく、食事も問題なく摂取されていた。ボグリボースの中止により低血糖は改善したが、本症例の低血糖の直接的原因ではないと考える。一方、低血糖が生じた翌日のボグリボースの中止により、昼食前、夕食前と就寝前の血糖値上昇が認められた。これは、一部の食事の糖はボグリボースによって小腸における吸収が抑制されていたが、ボグリボースの中止により食事の糖は小腸で吸収され次の食事のタイミング

まで糖代謝されずに残ったためと考える。一方、早朝血糖値はボグリボース中止に関係なく低下し続けた。これは、ボグリボースは早朝血糖にほとんど影響しないためであり、グリメピリドの薬効が続いていた結果と考えられる。

臨床経過と文献的考察により、本症例の低血糖はブコロームによる CYP2C9 阻害とワルファリンによる CYP2C9 競合阻害が、グリメピリドの薬物動態に影響を与えた DDI であると考えた。本症例では、低血糖が生じてから退院までの期間が短かったため、糖尿病治療薬の調整ができなかった。ボグリボースの中止により 70 mg/dL 未満の低血糖を生じることにはなくなったが、今後の低血糖リスクを考慮すると、グリメピリドを減量もしくは中止するべきだったと考える。本症例のように稀な DDI が起こることを薬学的見地から予見することが薬剤師に求められる。つまり、医師・看護師に対してブコロームとグリメピリド併用による低血糖の発現リスクを情報提供したり、患者に対しては低血糖発現時の対処方法を指導することが、薬物療法の安全管理に重要であると考えられる。

本邦の実臨床において、ブコロームの使用はワルファリンの効果増強目的であるため、ブコローム単剤投与がグリメピリドの薬効に与える影響を検討できなかった。今回は血糖値推移のみで DDI を疑った症例であったが、正確に調べるにはグリメピリドの血中濃度を測定する必要がある。また、CYP2C9 では遺伝子多型が存在するが⁸³⁾、患者の遺伝子型を調べることはできなかった。したがって、同様な事例を集積するとともに、薬物動態と薬力学に分け、それぞれの過程においてゲノム薬理に基づく解析から、薬剤の適正使用と安全性情報の創出に取り組む必要がある。

結論

グリメピリドを服用している患者にワルファリンの効果増強目的でブコロームを追加する際は、DDIによる低血糖が生じる可能性を考慮する必要がある。

小括

ブコロームのCYP2C9阻害作用が主因と考えられるDDIを報告した。過去に同様の報告はなく、新たな知見となった。ブコロームの使用頻度は減ってきているが、使用時には他剤とのDDIに注意して使用する必要がある。

Postoperative Day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19						
Glimepiride			2 mg/day																							
Voglibose			0.6 mg/day																							
Telmisartan			40 mg/day																							
Amlodipine			5 mg/day																							
L-Carbocisteine			1500 mg/day																							
Magnesium Oxide			990 mg/day																							
Sodium Ferrous Citrate			100 mg/day																							
Furosemide			20 mg/day																							
Warfarin Potassium (mg/day)			2	3	4	5	2	2.5	3.5	2.5										1						
Bucolome												300 mg/day														
Heparin Sodium			14400 units/day																							

図 4 手術後から退院時までの使用医薬品の推移

術後 1 日目までに終了した注射薬は省略した

表 1 7. 臨床検査値

		Postoperative day							
		1	3	5	7	10	13	15	18
AST	U/L	32	20	21	23	17	14	20	18
ALT	U/L	8	7	10	13	12	10	13	13
LDH	U/L	358	277	248	285	271	223	241	203
Alb	g/dL	3.8	3.1	2.9	3.0	3.3	3.2	3.4	3.6
BUN	mg/dL	13.1	19.2	12.5	7.9	8.0	6.1	5.7	10.5
Cre	mg/dL	0.78	0.86	0.58	0.62	0.72	0.68	0.66	0.77

AST : aspartate transaminase

ALT : alanine transaminase

LDH : lactate dehydrogenase

Alb : albumin

BUN : blood urea nitrogen

Cre : creatinine

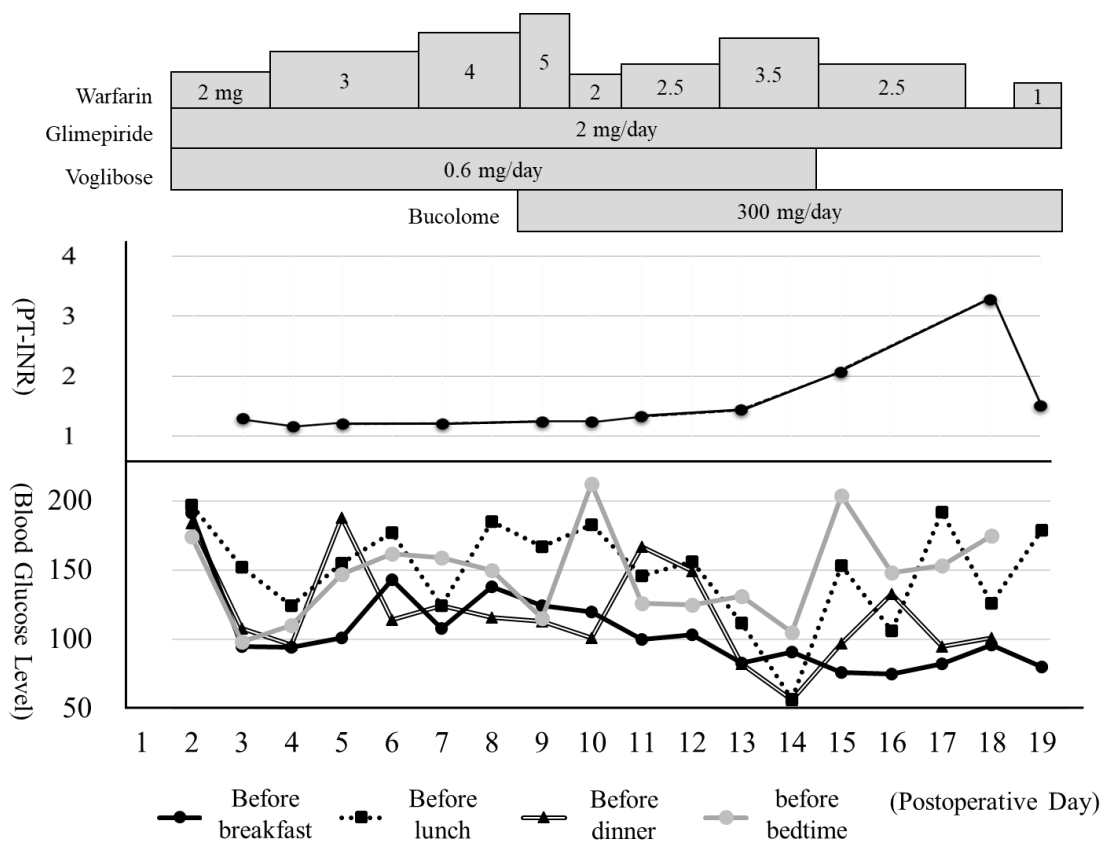


図5 患者の臨床経過

ワルファリン、グリメピリド、ボグリボース、ブコロームの投与量と経過手術後から退院日までの PT-INR と血糖値推移を示す

PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio

総括

本研究では、ICUにおける薬物治療適正化の推進を目的として、薬剤師が積極的に関与した多職種チーム回診の導入および医薬品に関連した検査オーダーの代行入力に関するPBPMの導入による効果を検討した。さらに、ICUにおけるpDDIのリスク因子解析を行い、ICUで経験した希少なDDIの症例を提示した。

第1章では、ICUにおける薬剤師の平日常駐化とチーム医療の推進および薬学的介入の増加を目的とした多職種協働チーム回診の効果を検討した。その結果、1日あたりの薬学的介入件数は約2倍に増加し、多職種協働チーム回診による介入では医薬品の副作用関連の指摘が最も多く認められた。また、ICU全インシデントに占める医薬品関連インシデントの割合は有意に低下した。本研究で対象とした多職種協働チーム回診は、ICU専従医が不足する民間病院のopen system ICUにおいて比較的導入しやすく、他職種間での患者情報や治療方針を共有する場として重要であると考えられる。また、薬剤師のICU常駐化は薬学的介入件数の増加につながるだけでなく、医薬品関連インシデントの低減にも寄与しており、ICU多職種チーム全体に良い影響を及ぼすと示唆された。次に、薬剤管理指導業務を通じた患者の薬物治療の質的向上および医師の負担軽減を目的として、添付文書において定期的な血液・尿検査が推奨されている医薬品に関して、薬剤師は医師の承諾が得られれば検査オーダーの代行入力を可能とするPBPMの効果について検討した。その結果、医師への検査関連の提案はすべて受諾され、薬剤師による主体的なPBPMが多く実施された。問題としていた「CHDF施行中の血清P濃度測定率」がPBPM開始後は開始前と比較して上昇した。本PBPMは特定の検査項目だけでなく、多くの医薬品の様々な検査項目を対象としているため、これまでの単一検査に対するPBPMの報告と

は一線を画すものと考えられる。今回対象とした CHDF 施行時の血清 P 濃度測定以外にも多くの場面にて活用可能と考えられ、今後の薬剤師業務の発展に寄与しうる PBPM であると示唆された。

第 2 章では、ICU における薬物治療の適正化を図るために、ICU における pDDI 調査および臨床的に重要な pDDI に対するリスク因子の解析を行った。pDDI の検出には Lexicomp Drug Interactions を用いることで、臨床的に重要な pDDI が半数以上の患者で検出され、「フェンタニルとミダゾラム」および「プラスグレルとヘパリン」などの当院で注視すべき pDDI を抽出することが可能であった。また、pDDI 発生のリスク因子は ICU 滞在日数に応じて異なり、「救急外来からの入室」、「人工呼吸器管理」「ICU 在室日数」および「使用医薬品数」であった。本結果より、ICU 滞在日数毎に pDDI を考慮すべき患者の特徴が明らかとなり、DDI の未然回避を通して薬物治療の適正化に貢献できると考えられる。次に、ICU において経験した DDI 症例として、ブコロームとグリメピリドの併用によって生じたと考えられた低血糖症例を臨床経過と文献的考察を含めた上で報告した。ブコロームは本邦における使用に限定され、ワルファリンおよびロサルタン以外の DDI に関する報告はない。ブコロームは CYP2C9 の阻害作用があるため、他剤と併用する場合は CYP2C9 基質医薬品の血中濃度が変動する可能性を考慮すべきであり、有害事象の未然回避につながる知見となった。

以上の結果より、本研究では ICU チーム医療における積極的な薬剤師の介入および PBPM 導入が ICU における薬物治療適正化の推進に貢献できることを示し、DDI に関する新たな知見を提供した。薬剤師が集中治療関連の活動や研究を続けることにより、集中治療領域における薬剤師の存在価値の向上および医薬品使用の適正化に貢献できると考えられる。

謝辞

本論文執筆にあたり，多大な御指導・御鞭撻を賜りました福岡大学薬学部実務薬剤学教室の神村英利教授に厚く御礼申し上げます。また，本論文の副査として多くの御助言を賜りました福岡大学薬学部実務薬剤学教室の今給黎修教授，福岡大学薬学部生物薬剤学教室の山内淳史教授，福岡大学薬学部臨床薬学教室の林稔展准教授に深謝申し上げます。

本論文は，福岡徳洲会病院のICUにおける当院薬剤師の取り組みと臨床薬剤師業務の中で生まれたクリニカルクエスションに対する臨床研究をまとめたものである。民間病院における学術活動の必要性を説いて下さり，臨床研究に対して多くの御助言を頂きました平川雅章薬剤部顧問ならびに渡邊裕之薬剤部長には心より感謝申し上げます。集中治療領域における臨床業務のみならず，臨床研究に関しても熱心に御指導して下さいました宮津大輔副薬剤部長に深く御礼申し上げます。さらに，日々の業務や研究を遂行する中で，苦楽をともにした福岡徳洲会病院薬剤部およびICUスタッフの皆様に感謝申し上げます。

最後に，いつも心の支えとなってくれた妻と，陰で応援してくれていた両親に感謝の意を表し，私の謝辞とさせていただきます。

本研究結果の掲載誌

立石裕樹, 宮津大輔, 後藤貴央, 松尾竜志, 江田陽一, 平川雅章
集中治療室における多職種協働チーム回診の評価－薬学的介入に与える影響－
日本病院薬剤師会雑誌. 2019; **55**: 71-76.

宮津大輔, 立石裕樹, 與田賢作, 松浦 徹, 山下大貴, 安部由起子, 後藤貴央,
秋吉正貴, 田中博和, 平川雅章
薬剤師による医薬品に関連した血液・尿検査の代行オーダー プロトコールに
基づく薬物治療管理の実践－
医療薬学. 2021; **47**: 345-357.

立石裕樹, 宮津大輔, 後藤貴央, 向江美智子, 宮内善豊, 江田陽一, 田中博和,
平川雅章
Lexicomp Drug Interactions を用いた集中治療室における潜在的な薬物相互作用の
調査
医療薬学. 2020; **46**: 576-583.

Tateishi H, Miyazu D, Kurinami M, Ieiri I, Hirakawa M, Watanabe H.
Hypoglycemia suggested to be caused by CYP2C9-mediated drug interaction in
combination with bucolome: A case report.
Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences. 2021; **7**: 39.

引用文献

- 1) 関本裕美, 山下大輔, 中蔵伊知郎, 和田恭一, 河合 実, 本田芳久, 森下秀樹, 特定集中治療室管理料算定患者における薬学的管理の実際, 医療薬学, 2009, **35**, 884-891.
- 2) 今浦将治, 木幡雄至, 小林光太郎, 高橋宏行, 横山晴子, 赤瀬朋秀, 山田安彦, 集中治療室における担当薬剤師からの医薬品情報提供とその臨床的評価, 薬学雑誌, 2010, **130**, 1361-1368.
- 3) 飯田 遥, 男全昭紀, 井口恵美子, 猪俣克彦, 集中治療室における病棟薬剤師による医薬品情報提供の系統的分類の作成と介入内容の評価, 医療薬学, 2017, **43**, 654-660.
- 4) 宮津大輔, 江田陽一, 今給黎修, 桑名寿幸, 松浦 徹, 竹下龍次, 與田賢作, 秋吉正貴, 手嶋由加, 田中博和, 長郷あかね, 平川雅章, 首藤英樹, 片岡泰文, 高血圧性緊急症患者に対するニカルジピン注射液原液の精密持続点滴投与による静脈炎発症の危険因子に関するレトロスペクティブ調査研究, 医療薬学, 2017, **43**, 45-52.
- 5) 成重友莉, 尾川理恵, 辰島瑤子, 福井史織, 江頭伸昭, 光安正平, 坂井真樹, 桑城貴弘, 井無田麻衣子, 大石了三, ICUにおけるニカルジピン注射液による血管障害の危険因子の解析, 医療薬学, 2012, **38**, 541-546.
- 6) Kawada K, Ohta T, Tanaka K, Kadoguchi N, Yamamoto S, Morimoto M, Risk Factors of Nicardipine-Related Phlebitis in Acute Stroke Patients , J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, **25**, 2513-1518.
- 7) 篠崎浩司, 稲野祥宗, 竹内美由紀, 尾崎洋介, 仲村将高, 仲佐啓詳, 集中治療室常駐薬剤師による薬物療法適正化への寄与およびプロトコルに基づく処方支援における医師の評価, 日本臨床救急医学会雑誌, 2018, **21**, 721-728.

- 8) 今浦将治, 木幡雄至, 小林光太郎, 高橋宏行, 横山晴子, 赤瀬朋秀, 山田安彦, 集中治療室における薬剤師による MRSA 感染症治療への介入効果, 薬学雑誌, 2011, **131**, 563-570.
- 9) Uijtendaal EV, van Harssel LL, Hugenholtz GW, Kuck EM, Zwart-van Rijkom JE, Cremer OL, Egberts TC, Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients. *Pharmacotherapy*, 2014, **34**, 213-219.
- 10) Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, Burdick E, Edmondson A, Leape LL, Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units, *Crit Care Med*, 1997, **25**, 1289-1297.
- 11) Moura C, Prado N, Acurcio F, Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit: a retrospective cohort study, *Clin Drug Investig*, 2011, **31**, 309-16.
- 12) 厚生労働省：医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について, 医政発 0430 第 1 号, 2010 年 4 月 30 日.
- 13) Kim MM, Barnato AE, Angus DC, Flesher LA, Kahn JM, The effect of multidisciplinary care teams on intensive care unit mortality, *Arch Intern Med*, 2010, **170**, 369-376.
- 14) Yoo EJ, Edwards JD, Dean ML, Dudley RA, Multidisciplinary Critical Care and Intensivist Staffing: Results of a Statewide Survey and Association With Mortality, *J Intensive Care Med*, 2016, **31**, 325-332.
- 15) 日本病院薬剤師会総務部：平成 23 年度「病院薬剤部門の現状調査」集計結果報告, 日本病院薬剤師会雑誌, 2012, **48**, 501-556.
- 16) 日本病院薬剤師会総務部：平成 27 年度「病院薬剤部門の現状調査」集計結果報告, 日本病院薬剤師会雑誌, 2016, **52**, 761-832.

- 17) 日本病院薬剤師会総務部：平成 30 年度「病院薬剤部門の現状調査」集計結果報告，日本病院薬剤師会雑誌，2019，**55**，1373-1423.
- 18) 大年加純，川村知子，香曾我部真紀，西井幸信，公文義雄，筒井由佳，外科系病棟における薬剤師主導の糖尿病カンファレンスの有用性，日本病院薬剤師会雑誌，2017，**53**，547-552.
- 19) 川名真理子，橋沢幸佑，永井淳子，舟越亮寛，千葉恵子，蔵本浩一，関根龍一，佐々木忠徳，薬剤師主導型全病院横断的オーデジット「オピオイド回診」の有用性の検討，*Palliative Care Research*，2015，**10**，149-154.
- 20) 木幡雄至，今浦将治，五十嵐 崇，渥美景子，金井麻子，牧 裕一，高橋宏行，菅野浩：集中治療室における薬剤師による薬物療法の安全確保への貢献，*医療薬学*，2014，**40**，595-601.
- 21) 中菌健一，高野尊行，根本真人，長谷川伸之，薬剤師の集中治療室専従化による薬物治療への影響，*日本臨床救急医学会雑誌*，2014，**17**，761-765.
- 22) LL Leape, DJ Cullen, MD Clapp, E Burdick, HJ Demonaco, JI Erickson, DW Bates, Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit, *JAMA*, 1999, **282**, 267-270.
- 23) Rivkin A, Yin H, Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients, *J Crit Care*, 2011, **26**, 104.e1-6.
- 24) 川田 敬，長崎大武，田中 聡，服部暁昌，田中照夫，田尻信子，杉本和彦，村田厚夫，森本雅徳，救命救急センターにおける医薬品安全管理への薬剤師の貢献，日本病院薬剤師会雑誌，2012，**48**，181-184.
- 25) 長尾能雅，インシデントレポートの果たす役割と課題解決のための視点，患者安全推進ジャーナル，2013，**33**，10-18.

- 26) 田中恒明, 竹内昌司, 橋田 亨, 小竹慶子, 内川清次, 今泉幸久, 病棟薬剤業務を推進することによる薬剤管理指導業務と薬剤関連インシデントへの影響, 日本病院薬剤師会雑誌, 2014, **50**, 1226-1229.
- 27) Broman M, Carlsson O, Friberg H, Wieslander A, Godal G, Phosphate-containing dialysis solution prevents hypophosphatemia during continuous renal replacement therapy, *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011, **55**, 39-45.
- 28) 持田泰寛, 大竹剛靖, 小林修三, 低リン血症 リン補充開始基準, 補充方法と Refeeding 症候群, *Intensivist*, 2015, **7**, 545-554.
- 29) 片田佳希, 中川俊作, 田上裕美, 津田真弘, 都築徹教, 端 幸代, 小高瑞穂, 米澤 淳, 萱野勇一郎, 矢野育子, 南方謙二, 坂田隆造, 松原和夫, プロトコルに基づいた薬物治療管理の臨床アウトカム評価～TDM オーダを含めたバンコマイシン処方設計支援～, *医療薬学*, 2016, **42**, 14-22.
- 30) 中居 肇, 松田俊之, 工藤香澄, 吉田泰憲, 佐藤幸緒, 中村一成, MRSA 感染症治療プロトコルに基づく薬物治療管理の検討, 日本病院薬剤師会雑誌, 2015, **51**, 325-329.
- 31) 近藤匡慶, 菅谷量俊, 田杭直哉, 長野楨彦, 吉田真人, 丸山 弘, 村田和也, プロトコルに基づく薬剤師のバンコマイシン血中濃度測定ーオーダ介入による適正使用への取り組みー, *医薬品相互作用研究*, 2017, **41**, 27-33.
- 32) 阪田安彦, 岩本康男, 菅原隆文, 阿部圭輔, 岡崎夏実, 村上礼隆, 河野美保, 大谷彰一郎, 開 浩一, プロトコルに基づいた薬物治療管理 (PBPM) を取り入れた外来化学療法時の薬剤師の取り組み, 日本病院薬剤師会雑誌, 2014, **50**, 1333-1336.
- 33) 内畠久美子, 尾崎誠一, 高橋恭平, 村上輝明, 花本公津枝, 石田克成, 宮下真奈備, 久山彰一, 吉田昭昌, 二五田基文, がん化学療法による B 型肝炎ウ

- ウイルス再活性化予防に関する医師・臨床検査技師・薬剤師による共同薬物治療管理と情報共有, 医療薬学, 2015, **41**, 677-686.
- 34) 渡邊裕之, 星 育子, 中井由佳, 伯耆徳之, 安 辰一, 梁 尚志, がん化学療法による B 型肝炎再活性化予防に対するプロトコルに基づく薬物治療管理の実施と有用性の評価, 日本臨床腫瘍薬学会雑誌, 2016, **5**, 13-18.
- 35) 宮崎俊明, 榮枝弘司, 田中洋輔, 筒井由佳, がん化学療法による B 型肝炎再活性化早期発見に向けたプロトコルに基づく薬物治療管理の構築と評価, 日本病院薬剤師会雑誌, 2018, **54**, 1270-1275.
- 36) 伊藤実里, 阪田安彦, 妹尾啓司, 北本真一, 開 浩一, PBPM による抗 VEGF 抗体関連尿蛋白に対する適正使用への取り組み, 日本病院薬剤師会雑誌, 2017, **53**, 703-707.
- 37) Ikesue H, Kusuda K, Satsuma Y, Nishiwaki F, Miura R, Masuda Y, Hirabatake M, Muroi N, Fujimoto D, Morimoto T, Tomii K, Hashida T, Evaluation of the usefulness of protocol-based pharmacist-facilitated laboratory monitoring to ensure the safety of immune checkpoint inhibitors in patients with lung cancer, J Clin Pharm Ther, 2020, **45**, 1288-1294.
- 38) Katada Y, Nakagawa S, Minakata K, Odaka M, Taue H, Sato Y, Yonezawa A, Kayano Y, Yano I, Nakatsu T, Sakamoto K, Uehara K, Sakaguchi H, Yamazaki K, Minatoya K, Sakata R, Matsubara K, Efficacy of protocol-based pharmacotherapy management on anticoagulation with warfarin for patients with cardiovascular surgery, J Clin Pharm Ther, 2017, **42**, 591-597.
- 39) 野崎 歩, 堀内 望, 成橋和正, 小林智子, 船津篤史, 溝渕正寛, 奥川 寛, 中西弘和, 小林由佳, 中村 茂, 外来診療のワルファリンコントロールへの薬剤師による処方支援, 医療薬学, 2019, **45**, 357-363.

- 40) 佐藤雄己, 内匠幸恵, 伊東弘樹, 救急領域における薬剤師による TDM 検査オーダー入力支援の有用性, 日本医事新報, 2016, **4828**, 40-45.
- 41) 中島 誠, 佐藤穂波, 高橋武士, 寺師守彦, 田中千恵, 大瀬克広, 林 秀樹, 杉山 正, プロトコールによる血清マグネシウム濃度測定と高マグネシウム血症発現因子の検討, 日本緩和医療薬学雑誌, 2016, **9**, 99-105.
- 42) 薄 雅人, 山谷明正, 相宮光二, 坂井尚登, Olanzapine および quetiapine の適正使用推進への取り組み—プロトコールに基づく薬剤師による検査オーダー入力—, 臨床精神薬理, 2012, **15**, 1371-1378.
- 43) Gaasbeek A, Meinders AE, Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment, Am J Med, 2005, **118**, 1094-1101.
- 44) Alsumrain MH, Jawad SA, Imran NB, Riar S, DeBari VA, Marc Adelman Association of hypophosphatemia with failure-to-wean from mechanical ventilation, Ann Clin Lab Sci, 2010, **40**, 144-148.
- 45) Davis SV, Olichwier KK, Chakko SC, Reversible depression of myocardial performance in hypophosphatemia, Am J Med Sci, 1988, **295**, 183-187.
- 46) Yang Y, Zhang P, Cui Y, Lang X, Yuan J, Jiang H, Lei W, Lv R, Zhu Y, Lai E, Chen J, Hypophosphatemia during continuous veno-venous hemofiltration is associated with mortality in critically ill patients with acute kidney injury, Crit Care, 2013, **17**, R205.
- 47) Carvalho R, Resis A, Faria L, Zago K, Cassiani S; Prevalence of drug interactions in intensive care units in Brazil, Acta Paul Enferm, 2013, **26**, 150-157.
- 48) 立石裕樹, 宮津大輔, 後藤貴央, 松尾竜志, 江田陽一, 平川雅章, 集中治療室における多職種協働チーム回診の評価—薬学的介入に与える影響—, 日本病院薬剤師会雑誌, 2019, **55**, 71-76.

- 49) 富田 猛 , 野崎 晃 , 宇田篤史 , 山本和宏 , 西岡達也 , 久米 学 , 榎本博雄 , 矢野育子 , 平井みどり, 日米の医薬品データベースの相互作用情報を迅速に検索できるシステムの構築と質疑への活用, 日本医薬品情報学会, 2017, **19**, 1-7.
- 50) Vanham D, Spinewine A, Hantson P, Wittebole X, Wouters D, Sneyers B, Drug-drug interactions in the intensive care unit: Do they really matter?, J Crit Care, 2017, **38**, 97-103.
- 51) Gülçebi İdriz Oğlu M, Küçükibrahimoğlu E, Karaalp A, Sarikaya Ö, Demirkapu M, Onat F, Gören MZ ; Potential drug-drug interactions in a medical intensive care unit of a university hospital, Turk J Med Sci, 2016, **46**, 812-819.
- 52) 日本呼吸療法医学会, 人工呼吸中の鎮静ガイドライン作成委員会, 妙中信之, 行岡秀和, 足羽孝子, 鶴田良介, 磨田 裕, 長谷川隆一, 氏家良人, 人工呼吸中の鎮静のためのガイドライン, 人工呼吸, 2007, **24**, 146-167.
- 53) Armahizer MJ, Kane-Gill SL, Smithburger PL, Anthes AM, Seybert AL, Comparing Drug-Drug Interaction Severity Ratings between Bedside Clinicians and Proprietary Databases, ISRN Critical Care, 2013, doi : 10.5402/2013/347346.
- 54) Baniyasi S, Farzanegan B, Alehashem M, Important drug classes associated with potential drug-drug interactions in critically ill patients: highlights for cardiothoracic intensivists, Ann Intensive Care, 2015, **5**, 44.
- 55) Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM, Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients, BMJ, 2004, **329**, 15-19.
- 56) Reis Am, Cassiani SH, Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil, Clinics, 2011, **66**, 9-15.

- 57) Janković SM, Pejčić AV, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, Babić GM, Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients, *J Crit Care*, 2018, **43**, 1-6.
- 58) Kheshti R, Aalipour M, Namazi S, A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness, *J Res Pharm Pract*, 2016, **5**, 257-263.
- 59) Takahashi H, Kashima T, Kimura S, Murata N, Takaba T, Iwade K, Abe T, Tainaka H, Yasumori T, Echizen H, Pharmacokinetic interaction between warfarin and a uricosuric agent, Bucolome: Application of in vitro approaches to predicting in vivo reduction of (S)-warfarin clearance, *Drug Metab Dispos*, 1999, **27**, 1179–1186.
- 60) Kodani E, Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T. Status of Bucolome use and warfarin dose in anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation—A report from the J-RHYTHM registry, *Jpn J Electrocardiol*, 2013, **33**, 195–208.
- 61) Tirkkonen T, Heikkilä P, Huupponen R, Laine K. Potential CYP2C9 - mediated drug-drug interactions in hospitalized type 2 diabetes mellitus patients treated with the sulphonylureas glibenclamide, glimepiride or glipizide, *J Intern Med*, 2010, **268**, 359-366.
- 62) Niemi M, Kivistö KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride, *Br J Clin Pharmacol*, 2000, **50**, 591–595.
- 63) ASKA Pharmaceutical Co, Ltd., PARAMIDIN. (Bucolome) Pharmaceutical Interview Forms, 2021.
- 64) Sanofi-Aventis. US LLC. Amaryl (glimepiride) Product Monograph. USA. 2009.
- 65) Kobayashi M, Takagi M, Fukumoto K, Kato R, Tanaka K, Ueno K. The Effect of

- Bucolome, a CYP2C9 inhibitor, on the Pharmacokinetics of losartan, *Drug Metab Pharmacokinet*, 2008, **23**, 115–119.
- 66) O'Reilly RA, Studies on the optical enantiomorphs of warfarin in man, *Clin Pharmacol Ther*, 1974, **16**, 348–354.
- 67) Kaminsky LS, Zhang ZY, Human P450 Metabolism of warfarin, *Pharmacol Ther*, 1997, **73**, 67–74.
- 68) Matsumoto K, Ishida S, Ueno K, Hashimoto H, Takada M, Tanaka K, Kamakura S, Miyatake K, Shibakawa M, The stereoselective effects of Bucolome on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic warfarin, *J Clin Pharmacol*, 2001, **41**, 459–464.
- 69) Romley JA, Gong C, Jena AB, Goldman DP, Williams B, Peters A. Association between use of warfarin with common sulfonylureas and serious hypoglycemic events: Retrospective cohort analysis, *BMJ*, 2015, **351**, h6223.
- 70) Nam YH, Brensinger CM, Bilker WB, Leonard CE, Han X, Hennessy S, Serious hypoglycemia and use of warfarin in combination with sulfonylureas or metformin, *Clin Pharmacol Ther*, 2019, **105**, 210–218.
- 71) Iwakawa S, Miyashita K, Hashimoto Y, Kuroda T, Effect of glimepiride and glibenclamide on S-warfarin 7-Hydroxylation by Human Liver Microsomes, Recombinant Human CYP2C9.1 and CYP2C9.3, *Biol Pharm Bull*, 2006, **29**, 1983–1985.
- 72) Chan E, McLachlan AJ, Pegg M, MacKay AD, Cole RB, Rowland M, Disposition of warfarin enantiomers and metabolites in patients during multiple dosing with rac-warfarin, *Br J Clin Pharmacol*, 1994, **37**, 563–569.
- 73) Kakemi K, Arita T, Hashi M, Sumii K, The binding of 1-cyclohexyl-5-n-butyl-2,4,6-

- trioxoperhydroprymidine with serum albumin, *Yakugaku Zasshi*, 1966, **86**, 739–744.
- 74) Kragh-Hansen U, Chuang VT, Otagiri M. Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin, *Biol Pharm Bull*, 2002, **25**, 695–704.
- 75) Takamura N, Maruyama T, Chosa E, Kawai K, Tsutsumi Y, Uryu Y, Yamasaki K, Deguchi T, Otagiri M, Bucolome, a potent binding inhibitor for furosemide, alters the pharmacokinetics and diuretic effect of furosemide: Potential for use of Bucolome to restore diuretic response in nephrotic syndrome, *Drug Metab Dispos*, 2005, **33**, 596–602.
- 76) Matsuda R, Li Z, Zheng X, Hage DS, Analysis of multi-site drug-protein interactions by high-performance affinity chromatography: Binding by glimepiride to normal or glycated human serum albumin, *J Chromatogr A*, 2015, **1408**, 133–144.
- 77) Rolan PE, Plasma protein binding displacement interactions--why are they still regarded as clinically important?, *Br J Clin Pharmacol*, 1994, **37**, 125–128.
- 78) Smith DA, Di L, Kerns EH, The effect of plasma protein binding on in vivo efficacy: Misconceptions in drug discovery, *Nat Rev Drug Discov*, 2010, **9**, 929–939.
- 79) Benet LZ, Hoener BA, Changes in plasma protein binding have little clinical relevance, *Clin Pharmacol Ther*, 2002, **71**, 115–121.
- 80) Hiraga K, Pharmacokinetics of AO-128 and its influences on carbohydrate metabolism –A study in healthy volunteers, *Kiso rinsho*, 1992, **26**, 283–294.
- 81) Fujimoto K, Shibayama Y, Yamaguchi E, Honjo S, Hamasaki A, Hamamoto Y, Glucose excursions and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with mitiglinide/voglibose versus glimepiride: A randomized cross-over trial, *J Diabetes*,

2018, **10**, 675–682.

- 82) Iwamoto Y, Kashiwagi A, Yamada N, Terao S, Mimori N, Suzuki M, Tachibana H, Efficacy and safety of vildagliptin and voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, active-controlled study, *Diabetes Obes Metab*, 2010, **12**, 700–708.
- 83) Kirchheiner J, Brockmöller J, Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms, *Clin Pharmacol Ther*, 2005, **77**, 1–16.