

薬物動態解析による処方適正化

前田頼伸

Prescription Optimization through Pharmacokinetic Analyses

Yorinobu Maeda

ABSTRACT

Since clinical pharmacists provide support for pharmacotherapy, pharmacists sometimes encounter unknown side effects and drug interactions. However, by involving pharmacological concepts to establish rules from patients experiencing side effects, adverse effects can be reduced or avoided. In this paper, ways to optimize prescriptions using pharmacokinetic analyses of absorption, distribution, metabolism and excretion in patients who had experienced side effects will be introduced. First, in the absorption phase, the effects of gastrectomy on pharmacokinetic profiles and side effects of oral etoposide were found. Second, in order to prevent diarrhea, which is a major side effect of irinotecan, orally administering Kremezin® to adsorb SN-38, was found effective. In addition, in the distribution phase, the mechanism of interaction between lidocaine and mexiletine during tissue distribution was found. In the metabolism phase, a drug interaction mechanism between theophylline and acyclovir was found. By comparing the ratio between the serum concentration of SN-38G and SN-38, evaluating metabolic capacity rather than UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 polymorphism was found more useful for patients treated with irinotecan. In the excretion phase, a method of drug administration based on creatinine clearance was established, since if treatment with renally excreted medications such as cibenzoline, ribavirin, and vancomycin is performed in accordance with the dosage regimen in the package insert of these drugs, cibenzoline causes hypoglycemia, ribavirin causes anemia, and vancomycin causes renal failure. By clarifying the mechanism of side effects using pharmacokinetics, improving the therapeutic effect by reducing or preventing side effects in the clinical setting is possible.

はじめに

近年、薬剤師の職能も大きく拡大し、薬剤師の活動する場も、病棟等広範囲にわたるようになり、患者の薬物治療における有効性の担保と安全性の確保、特に副作用および薬害防止における薬剤師の責任はますます重大になっている。このような状況下で、厚生労働省医政局長通知（平成 22 年 4 月 30 日、医政発 0430 第 1 号）において、医療の質の向上および医療安全の確保の観点から、チーム医療において薬剤の専門家である薬剤師が主体的に薬物療法に参画することが非常に有益であることが指摘されている。平成 24 年度診療報酬改定には、

薬剤師が病棟において、薬物療法の有効性、安全性の向上に資する業務が評価され、病棟薬剤業務実施加算が新設された。これで薬剤師が職能を発揮する環境は整備されたと言える。従って薬剤師が薬に対して責任を持ち、副作用防止に対して積極的に取り組んでいくことによって医療の場で評価されるようになり、ひいては社会的にも認識され評価されるものと思われる。

ところで、副作用の発現機序は、中毒性と特異体質性に大別され、さらに特異体質性は代謝障害性とアレルギー性に分けることができる。中毒性副作用は毒性の高い薬物が閾値を越えた場合に発現し、代謝障害性副作用は生体の代謝系酵素が遺伝的に障害されている場合に誘発し、アレルギー性副作用は薬物又はその代謝産物が抗原として認識され、抗体や感作リンパ球が産生された場合に起因する。従って副作用の発現機序の解明は、医薬品の副作用防止のために不可欠である。筆者はこれまで経験した副作用症例において、薬物の吸収 (absorption)、分布 (distribution)、代謝 (metabolism)、排泄 (excretion) という、薬物の生体内における一連の移行と変化の過程に着目し、医療現場において薬物動態解析によって法則性を見出した。そこで、本総説では、薬剤師が薬物動態の何に着眼点をおき処方を適正にしたかを紹介する。

1. 吸収過程

(1) キノロン系抗菌薬と金属カチオンによる相互作用を回避するプロドラッグの開発¹⁾

キノロン系抗菌薬は、消化管内に Al^{3+} 、 Mg^{3+} 、 Ca^{2+} 、 Fe^{2+} のような金属カチオンが存在すると相互作用によって bioavailability が減少することが知られている。この現象は、キノロン系抗菌薬のカルボキシル基とケト基が金属カチオンと不溶性のキレートを形成するためである。一方、経口用セフェム系抗菌薬のトミロン[®] (CFTM-PVM) は、カルボキシル基を pivaloyloxymethyl ester にすることでセフェム系抗菌薬の吸収改善を図った薬剤である。そこで、この2点の特性に着目し、キノロン系抗菌薬と金属カチオンの相互作用を回避するために、キノロン系抗菌薬のカルボキシル基を pivaloyloxymethyl ester にすることで、消化管内で金属カチオンとキレートを形成することなく、吸収後に本来のキノロン系抗菌薬になるというプロドラッグ (OFLX-PVM) を開発した (Figure 1)。

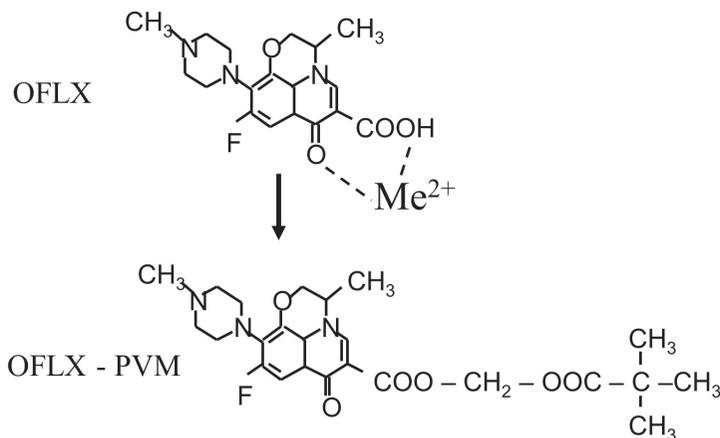


Figure1. Synthesis of Pivaloyloxymethyl Ester of Ofloxacin

OFLX-PVM は、腸内容物で水解されることなく、腸管粘膜ホモジネート、肝臓ホモジネート、血清とのインキュベーションで、速やかに OFLX に水解され、トミロン®(CFTM-PVM)と同じ挙動を示した。これは、消化管内で水解されることなく、つまり、消化管内で金属カチオンとキレート形成することなく、腸管の吸収過程で、吸収後肝臓で、また血中でも速やかに OFLX になることを意味している。

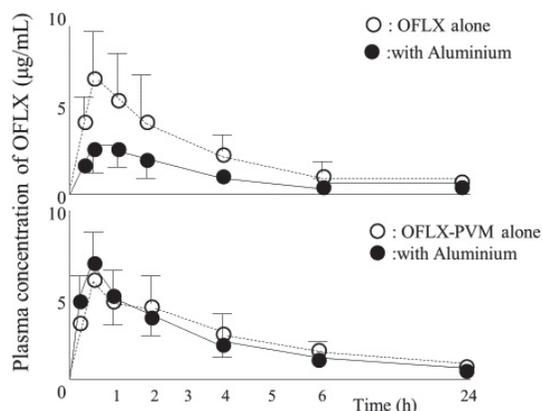


Figure 2. Concentration-Time Profiles in Plasma OFLX

また、Figure 2 に示したように、OFLX はアルミニウムと併用することによって、AUC、すなわち bioavailability は約 50% に減少したが、OFLX-PVM はアルミニウム併用の有無にかかわらず、同様の OFLX 挙動を示した。従って、OFLX-PVM は、キノロン系抗菌薬と金属カチオンの相互作用を回避するプロドラッグと成り得る。この研究は、大学の薬学部と連携し構造決定をした。今後、臨床現場と薬学部の連携が進めば、臨床現場で問題となっていることが解決された「夢の新薬」が生み出されるものと思われる。

(2) 経口用抗がん剤エトポシドの副作用発現に及ぼす胃切除の影響 2)

抗がん剤は安全域と毒性域が隣接しており、細胞分裂を行っている細胞全てに毒性を示すことから、ほかの医薬品と比べ一層高度な注意や綿密な観察が必要となる薬剤である。しかし、抗がん剤に目を向けると臨床薬理学特性に関するデータの蓄積があまりにも貧弱であると言わざるを得ないのが現状である。実際、抗がん剤の血中濃度の測定がルーチン業務として行われているのはメトトレキサートのみである。我々は肺がん患者におけるカルボプラチンおよびエトポシド経口 21 日間連続投与における pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) の検討を行ってきた症例の中で、胃切除患者において副作用が顕著であり 21 日間の投与継続ができなかったため原因を究明した (Figure 3)。その血液毒性の推移は胃切除患者で血液毒性が強く発現していた。またエトポシドの体内動態を比較したところ、胃切除群では、対照群と比し吸収速度定数は約 4 倍高値を示し、最高血中濃度は約 1.6 倍有意に高く ($P < 0.05$)、AUC は 1.7 倍有意 ($P < 0.05$) に高いことが判明した (Table 1)。そのために、副作用が強く発現したものと考えられる。なお、対照群と胃切除群において年齢層、体重やカルボプラチン投与量には有意な差はなかった。一般に、胃を切除した状態では、薬は胃での停滞を受けることなく直接小腸上部に到達するため高濃度の薬物が吸収される状況にある。しかし、薬物が血中に移行するまでには、崩壊・溶解・吸収の過程が介在し、胃切除患者では胃酸分泌が減少しているため消化吸收障害の発生に関与してい

ると言われている。ところが、エトポシドは硬カプセルでマクロゴール 600 等の溶剤に溶解しており、カプセルさえ崩壊すれば主薬を溶解する必要はないため、胃切除患者のような消化液の少ない状態でも、速やかに吸収されたためと推察される。その結果として、最高血中濃度は有意に高くなり、area under the blood concentration-time curve (AUC) は有意に上昇し、副作用が強く発現したものと考えられる。従って、胃切除患者にエトポシドを経口投与する場合には、血中濃度を測定したり、頻繁に血液毒性の評価を行い、副作用の監視を強化する必要がある。この結果を得て、エトポシドは胃切除患者でも吸収過程で影響することのない点滴静注 100 mg/m² を 3 日間という治療法に変更した。つまり、原因を究明することで治療法が改善されるということの意味している。実際、今日の治療指針でも点滴静注に変更された。

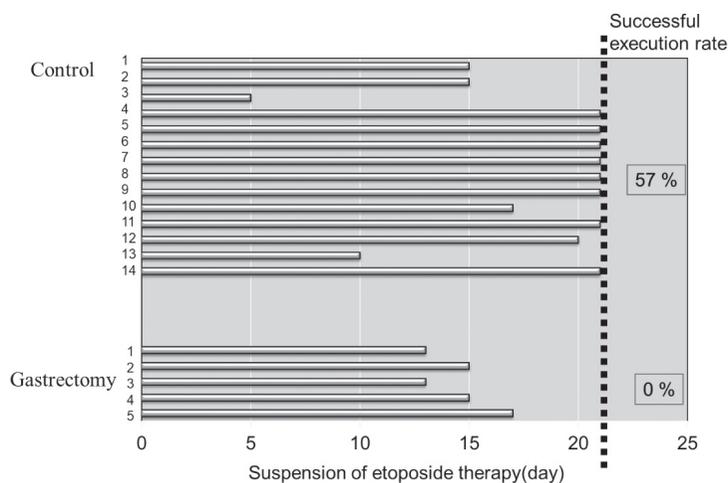


Figure 3 The medication situation of etoposide in patients with control and gastrectomy
文献 2) より改変引用。

Table 1 Pharmacokinetic parameters after oral administration of etoposide in lung cancer patients with and without gastrectomy

		Control (n=14)	Gastrectomy (n=5) (n=5)
Tmax	(h)	2.8 ± 1.1	2.2 ± 1.0
Cmax	(ng/mL)	1777.1 ± 563.1	2766.6 ± 1000.9 ★
AUC	(0-24) (μg · hr/mL)	14.9 ± 6.6	25.0 ± 10.9 ★
Ka	(1/hr)	1.6 ± 1.8	6.3 ± 9.0
Ke	(1/hr)	0.22 ± 0.10	0.14 ± 0.05
Vd	(l/m ²)	6.4 ± 2.4	5.7 ± 1.7
T1/2	(hr)	3.8 ± 1.7	5.8 ± 2.3
CLtotal	(mL/min/m ²)	21.3 ± 10.7	13.0 ± 4.4
Urinary amount	(%)	18.0 ± 4.8	18.8 ± 10.1

Cmax: peak plasma concentration, AUC: area under the concentration-time curve from zero to infinity, Ka: absorption rate constant, Ke: elimination rate constant, Vd: volume of distribution. Mean±SD, * P < 0.05.

(3) イリノテカン誘発遅発性下痢に対するクレメジン®の予防効果³⁾

イリノテカン (CPT-11) は肺がん、大腸がんの標準レジメンに含まれるキードラッグであるが、重篤な白血球減少や下痢に代表される副作用が臨床問題となる。プロドラッグである CPT-11 は、生体内で活性代謝物の SN-38 に変換後、主に肝の UDP- グルクロニルトランスフェラーゼ (UGT1A1) によりグルクロン酸抱合を受け不活性体の SN-38G となる。この SN-38G は胆汁中を介して腸管内で腸内細菌の β -グルクロニダーゼによって再び活性体の SN-38 となり、遅発性下痢を発現することが知られている。半夏瀉心湯®は CPT-11 投与 3 日前から投与し β -グルクロニダーゼを阻害することで SN-38G から SN-38 への脱抱合を抑制し下痢を予防する。また、腸管内のアルカリ化は、CPT-11 投与日から 4 日間、炭酸水素ナトリウム、ウルソデオキシコール酸、酸化マグネシウムを投与し、ラクトン体をカルボキシル体にして再吸収を防ぎ下痢を予防する。筆者が提唱したものは、活性炭 (クレメジン®) を投与日のみ投与し、腸管内に排泄された CPT-11 およびその代謝物を吸着し下痢を予防するというものでその有効性を検証した。その結果、CPT-11 単独群、アルカリ化併用群、クレメジン®併用群に分類し、CPT-11 治療後の最大の排便回数を調査した結果、CPT-11 単独時では、7 例中 5 例で 1 日当たり 5 回以上の排便回数が認められた (Table 2)。特に、#3 の患者は日に 20 回という酷い下痢を示し、白血球数は $3000 / \mu\text{L}$ 以下に減少していた。そこで、2 クール目は、下痢を予防するために、腸管内のアルカリ化を試みたところ、1 日当たり 8 回という排便回数になった。#7 の患者は、day 1 に薬物動態試験に参加していた患者で、1 クール目の day 15 は、1 日当たり 7 回という酷い下痢と痔出血を起し白血球数は $2340 / \mu\text{L}$ に減少していたため、CPT-11 治療をすることができなかった。そこで、2 クール目は、クレメジン®を併用し腸管内に分泌された抗がん剤を吸着したところ、下痢になることなく治療をすることができた。#7 の患者のクレメジン®併用の有無による、CPT-11、SN-38、SN-38G の血中濃度推移は、活性炭のクレメジン®併用によって、血中濃度が低下し薬効がなくなることが懸念されたが、その薬物動態的パラメータは Table 3 に示すように、SN-38 の最高血中濃度は低下したものの、AUC₀₋₂₄ はクレメジン®併用の有無にかかわらず CPT-11、SN-38、SN-38G それぞれほぼ同等であり、その心配は無用であった。また、Biliary index という CPT-11 の AUC を、SN-38 から SN-38G へ変換される area under the blood concentration-time curve (AUC) 比で除したものが 6000 以上で遅発性の下痢を発現しやすいことが知られている。この患者 (#7) の biliary index は 10,000 以上であり下痢になりやすいタイプと言える。さらに、UGT1A1 遺伝子情報を考慮しても、ワイルドタイプの場合、SN-38 から SN-38G へのグルクロン抱合変換比は 4~7 と報告⁴⁾ されているが、この患者の変換比は約 0.5 であり、複合ヘテロカホモタイプと変異があったものと推察される。このような患者でもクレメジン®併用によって遅発性下痢を予防することができた。以上のことから、活性炭 (クレメジン®) の併用が、CPT-11、SN-38、SN-38G の血中濃度推移に及ぼす影響は極わずかであり、クレメジン®併用は CPT-11 の治療効果に影響することなく遅発性下痢の予防に有効であることが示唆された。

Table 2 Effect of oral alkalization or oral carbonaceous adsorbent (Kremezin™) on maximal daily bowel motions after CPT-11 treatment in cancer patients

No.	Age (years)	Sex	Cancer	Body surface (m ²)	CPT-11 dose (mg/day)	Schedule	Other agent (mg)	Maximal daily bowel motion Day	No.
CPT-11 alone									
1	72	M	Rectum	1.69	20	Days 1-5	5-FU 500	12	5
2	72	F	Uterus	1.36	100	Day 1, 8		14	7
3	60	F	Uterus	1.23	130	Day 1, 8	MMC 13	17	20
4	68	M	Colon	1.50	100	Day 1, 15	5-FU 500	16	4
5	75	F	Uterus	1.29	130	Day 1, 8	MMC 13	10	2
6	57	F	Uterus	1.34	80	Day 1, 8, 15	CDDP 80	21	7
7	48	M	Lung	1.74	174	Day 1, 8		14	7
Mean±S.D.				64.6±8.2	1.50±0.2	104.9±34.1		14.9±2.7	7.4±3.6
Oral alkalization									
3	60	F	Uterus	1.23	130	Day 1, 8, 15	MMC 13	17	8
8	65	M	Stomach	1.67	120	Day 1, 8		2	2
9	39	F	Ovary	1.52	86	Day 1, 8, 15	CDDP 86	13	2
10	77	F	Ovary	1.32	160	Day 1	MMC 10	4	3
Mean±S.D.				60.3±10.8	1.4±0.2	124.0±21.0		9.0±6.0	3.8±2.1
Oral Kremezin									
7	48	M	Lung	1.74	174	Day 1, 15		4	3
11	57	M	Lung	1.48	80	Day 1, 8, 15	CDDP 80	11	3
12	69	M	Lung	1.53	90	Day 1, 8	CDDP 90	12	2
13	69	M	Lung	1.34	134	Day 1, 8, 15		17	2
Mean±S.D.				60.8±8.3	1.5±0.1	119.5±34.5		11.0±3.5	2.5±0.5

5-FU, 5-fluorouracil; MMC, mitomycin C; CDDP, cisplatin.

CPT-11: irinotecan, 5-FU: 5-fluorouracil, MMC: mitomycin C, CDDP: cisplatin.

* $P < 0.05$ (Mann-Whitney's U test; CPT-11 alone group vs Oral Kremezin group),

文献 3) より改変引用.

Table 3 Effect of oral Kremezin™ on plasma concentrations of CPT-11-related compounds given by a 1-hr infusion and biliary index in a patient with small-cell lung cancer

	CPT-11		SN-38		SN-38G		Biliary Index
	Cmax	AUC ₀₋₂₄	Cmax	AUC ₀₋₂₄	Cmax	AUC ₀₋₂₄	
	(ng/ml)	(ng.hr/ml)	(ng/ml)	(ng.hr/ml)	(ng/ml)	(ng.hr/ml)	
CPT-11 alone	1810	6990	76.3	566	27.7	299	13,255
With Kremezin™	1510	6140	44.8	564	25.6	320	10,799

The dose of CPT-11 was 100 mg/m². Kremezin™ was administered orally at a dose of 2 g 3 times (at the initiation and end of CPT-11 infusion, and 3 hr after the infusion). AUC was estimated by a trapezoidal rule. Biliary index is a product of the relative area ratio of SN-38 to SN-38G and the AUC of total CPT-11.

$$\text{Biliary index} = \frac{\text{AUC of CPT-11}}{\frac{\text{AUC of SN-38 G}}{\text{AUC of SN-38}}}$$

2. 分布過程^{5,6)}

(1) リドカインとメキシレチンの相互作用機序の究明⁵⁾

拡張型心筋症で心室頻拍により意識消失となり入院となった患者に、経口剤のメキシレチンとリドカインの持続注入で治療を行った。しかし、心室頻拍がおさまらずリドカインを120 mg/h に増量した時、全身硬直、不随意運動という副作用が出現した。その時のリドカイン血中濃度は6.84 $\mu\text{g/mL}$ で中毒域に達していたためリドカイン注入を一時中止した。しかしその後も心室頻拍が認められるためにリドカインを減量し投与していたが、このままではリドカイン注入を中止することができないため、経口剤のメキシレチンを200 mg/日から450 mg/日に増量した。その初日に再び全身硬直、不随意運動が出現した。その時のリドカイン血中濃度は5.7 $\mu\text{g/mL}$ で、やはり中毒域に達していた。その後リドカイン投与量を減量してもこの副作用が認められた (Figure 4)。メキシレチンとリドカイン間に相互作用の報告はされてなかった。メキシレチンとリドカイン間に相互作用があるかを確認するために、リドカイン投与量当たりの血中濃度の比を算出したところ、メキシレチンの増量によってその比は有意に高く何らかの相互作用が示唆された。そこで、この原因の解明を試みた。まずリドカイン代謝について検討したところ、メキシレチンの増量によって代謝物の割合はむしろ増えていたため、リドカイン代謝の阻害によるものではないことが判明した。次に、家兎を用いてリドカインの組織分布を調べたところ、メキシレチンの併用により腎と肺でリドカインの分布が有意に低下していた (Figure 5)。すなわち、メキシレチンによるリドカインの組織分布の低下が副作用の原因だと推察された。更に、その組織分布における相互作用の機構を明らかにするために、大学薬学部と共同研究をした。一般に、リドカインなどの脂溶性の弱塩基物質は、フォスファチジルセリンに強い親和性を示すことが知られているため、フォスファチジルセリン存在下でメキシレチン有無によるリドカインの分配係数を調べたところ、メキシレチンの添加でリドカインの分配係数は有意に減少した (Figure 6)。すなわち、この副作用はメキシレチンによって肺や腎においてリドカインが置換され、組織分布が低下し血中濃度が上昇したことが原因であることを明らかにすることができた。

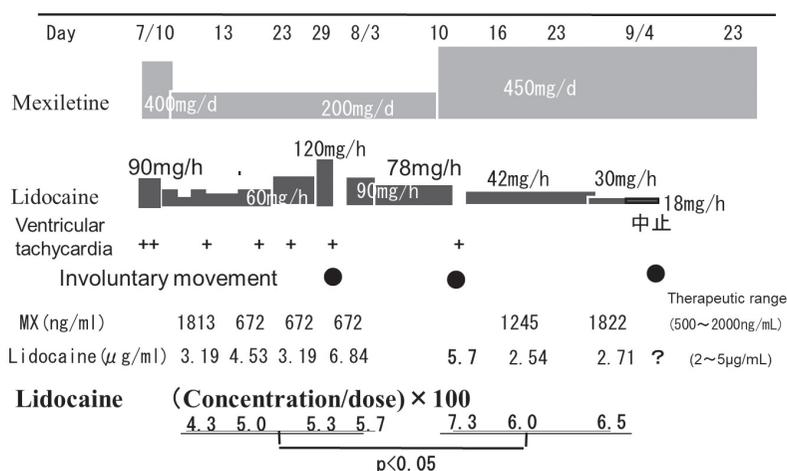


Figure 4. (A case) 80-year-old man (weight 52 kg), Dilated cardiomyopathy. Plasma concentrations of mexiletine and lidocaine in a patient with dilated cardiomyopathy. Side effect represents involuntary motion and systemic muscular stiffness.

文献5)より改変引用。

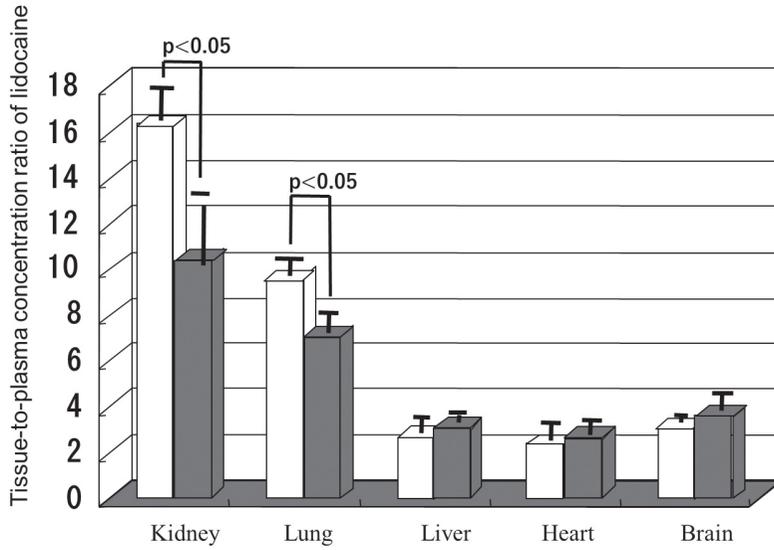


Figure 5. Tissue-to-plasma concentration ratios of lidocaine in absence and presence of mexiletine during steady state in rabbits. □ Absence of mexiletine, ■ Presence of mexiletine, Mean±SD

文献5) より改変引用.

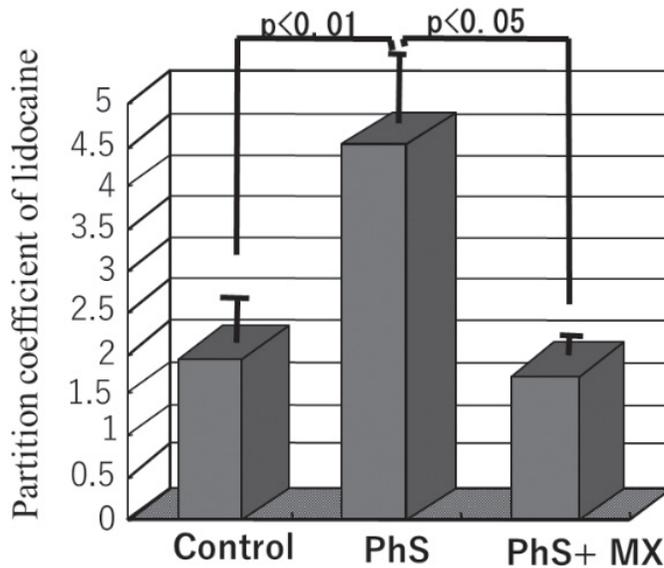


Figure 6. Effect of mexiletine (MX) on partition coefficient of lidocaine in presence of phosphatidylserine (PhS) in a chloroform-water (pH 4) partition system

文献5) より改変引用.

3. 代謝過程^{7,14)}

(1) テオフィリンとアシクロビルの相互作用機序の究明⁷⁾

気管支喘息で入院していたテオドール[®]服用中の患者が、単純疱疹となりアシクロビルを併用することによってテオフィリン血中濃度が上昇しパニックディスオーダーとなった1症例を経験した。この症例の原因を究明するために、テオフィリン代謝過程に着目し、病棟薬剤師と主治医がテオフィリンとアシクロビルを服用し、アシクロビルがテオフィリン代謝過程のどこの代謝を阻害するか調べた。アシクロビルの併用によって尿中の1,3-dimethyl uric acidの排泄量が有意に減少していた (Figure 7)。すなわち1,3-dimethyl uric acidへの代謝が約半分に阻害され血中テオフィリン濃度が上昇したことを明らかにすることができた。テオフィリンは薬物間相互作用の多い薬剤として知られており、添付文書には、併用時に注意が必要とされる多くの薬剤がある。テオフィリンは主として、CYP1A2によって代謝され、本酵素を強力に阻害する特に注意が必要な薬剤としては、抗不整脈薬のメキシレチン、抗菌薬のエノキサシン、抗うつ薬のフルボキサミンなどがある。今回、テオフィリンとアシクロビルの相互作用による1症例の副作用に遭遇することで、原因を究明し論文にすることによって、テオフィリンとアシクロビルの添付文書が改訂された。

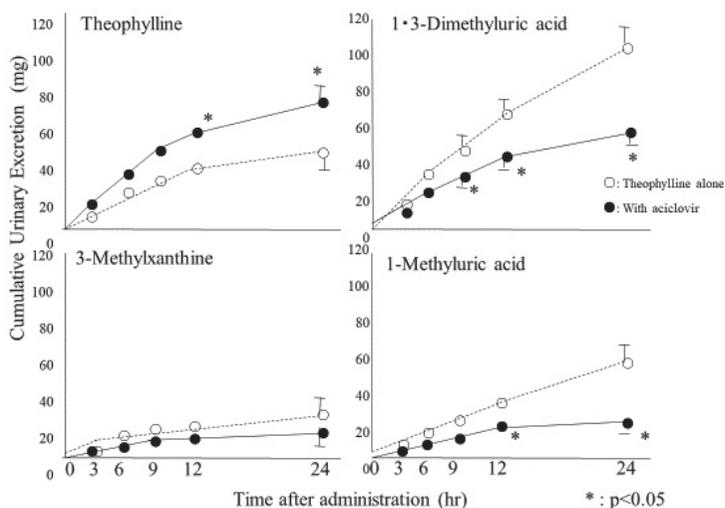


Figure 7. Cumulative urinary excretion of theophylline and its metabolites.

○ Theophylline alone, ● With acyclovir, * P < 0.05.

文献7) より改変引用。

(2) イリノテカン投与患者におけるUGT1A1遺伝子多型情報より血漿中SN-38G/SN-38濃度比の有用性^{8,9)}

イリノテカン (CPT-11) の代謝に関与しているUDP-グルクロン酸抱合酵素の1つであるUGT1A1には遺伝子多型が存在する。この遺伝子多型を有する患者は、代謝能が低く好中球減少症などの重篤な副作用が発現すると推測される。特に、UGT1A1*6と*28のホモまたは複合ヘテロを有する患者は、減量の必要性が明らかとなっている。しかしながら、明確な

減量基準が設定されていないのが現状である。そこで、FOLFIRI 療法を施行した大腸がん患者 70 名を対象に、CPT-11, SN-38, SN-38G の血中濃度を HPLC で測定し、SN-38G/SN-38 血中濃度比の関連について検討した (Figure 8)。その結果、SN-38G/SN-38 血中濃度比は、UGT1A1 遺伝子が野生型で平均 4.67, *6 ヘテロまたは*28 ヘテロで平均 2.61, *6 ホモまたは複合ヘテロで平均 1.73 の順に低下した。また、SN-38G/SN-38 血中濃度比が低い患者ほど好中球の減少率が有意に高くなり、最終的に継続できた投与量も低くなった。特に野生型でも*6 ホモ・複合ヘテロと同じ程度の SN-38G/SN-38 血中濃度比の低下がみられ、好中球減少率が高くなり、最終的に継続可能であった投与量も低くなる傾向を示した。このように SN-38G/SN-38 血中濃度比が低下した患者は、野生型であっても変異型同様に十分注意が必要であることが推察される。以上のことから、代謝能の評価が CPT-11 の投与量を設定するうえで有用であることを明らかにすることができた。

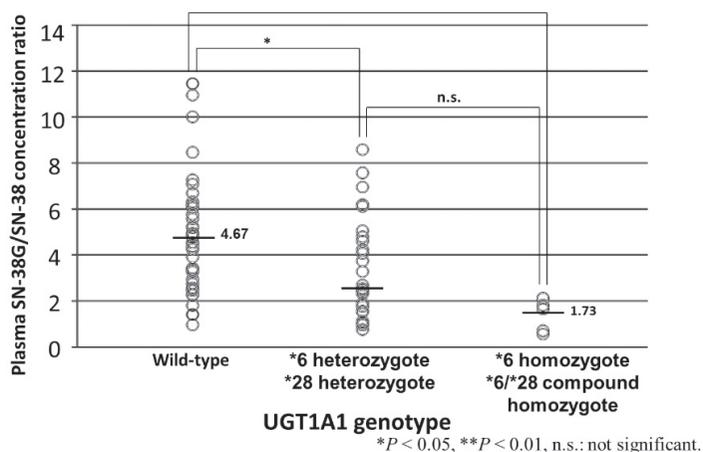


Figure 8. SN-38G/SN-38 concentration ratios according to UGT1A1 genetic polymorphisms. Median values are indicated with horizontal bars

4. 排泄過程¹⁵⁻²²⁾

(1) バンコマイシン (VCM) 初期投与法の開発¹⁵⁻¹⁸⁾

添付文書に記載されているバンコマイシン (vancomycin: VCM) の投与方法 (標準法) に従った場合、VCM の血中濃度は有効濃度に達しないケースがしばしば見受けられる。また我々が検討した MRSA 肺炎患者を対象とした標準法による治癒率は約 20% と低い値であった。これら現在の VCM 標準投与方法の欠点を改善すべく、我々は、VCM の初期投与設定ノモグラム (前田法) を開発した (Figure 9)。このノモグラムは患者の腎機能、即ちクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) と VCM の投与間隔の対応を示したものであり、VCM の初期投与量は腎機能にかかわらず 1 g に固定すること、但し、腎機能に応じて VCM の投与間隔を変更するという投与方法である。標準法では、腎機能が低下した患者では VCM の血中消失半減期が延長するのに加え初期投与量を下げることから、有効血中濃度に達するのにかなりの日数を要する。一方、前田法では、腎障害患者においても初期投与量は変えないことから、

比較的当初から有効血中濃度が得られる。そこで、MRSA 肺炎患者を対象として前田法と標準法の臨床的有用性を比較したところ、治療開始2～6日以内に約70%の患者において有効VCM血中濃度が得られること、および、MRSA感染の治療率も標準法に比べ有意に高くなることが認められた（前田法43% vs 標準法19%）。(Table 5) この方法は、VCMの初期投与法を医師に対して視覚的に訴えることができ、しかも簡便であり、またすでに投与されている場合には、実際の投与量・投与間隔がこの推奨法と異なる場合にも医師に血中濃度測定を依頼する資料にもなり実践的で、「攻めのTDM」が可能となった。その結果、抗MRSA薬の初期投与設計は薬剤師が担当すると院内感染対策マニュアルにも記載してあり、現在、血中濃度測定や投与方法の変更などプロトコルに基づいた薬物治療管理（Protocol Based Pharmacotherapy Management）が院内で包括合意され、医療の効率性、有効性、安全性など質の向上に繋がったと考える。

**VCM 1000mg
Dosing Interval**

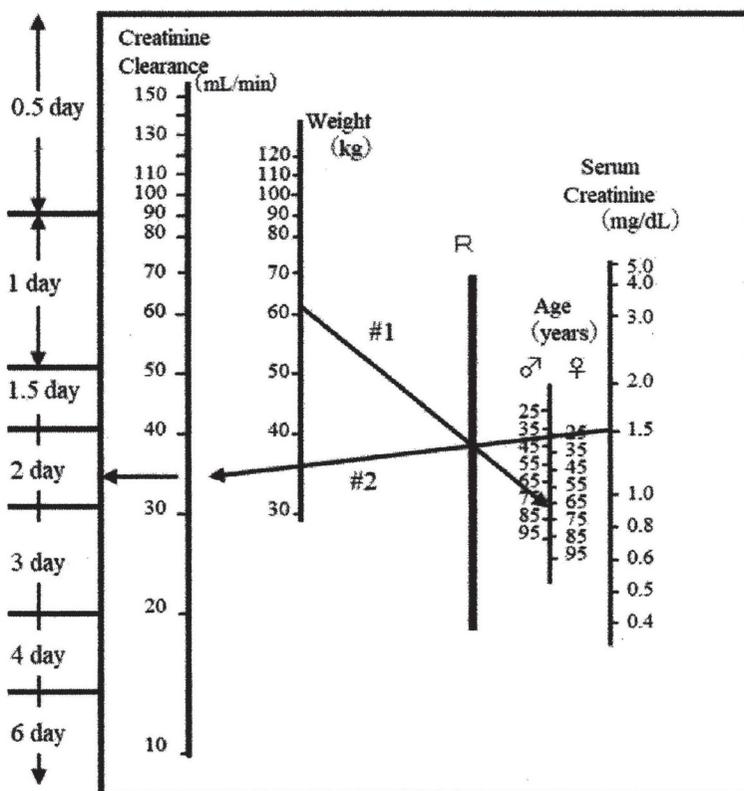


Figure 9. Maeda's Nomogram for Vancomycin Therapy

- Example: Weight 60 kg, male 80 years old , Serum creatinine 1.5mg/dL
- #1 Weight 60 kg and male 80 years old
 - #2 Serum creatinine 1.5mg/dL and intersection of R in #1
 - #3 Predicted creatinine clearance : approximately 35 mL/min
 - #4 VCM 1000mg, every two days

Table 5. Pharmacokinetic data and clinical efficacy of standard dosage and Maeda's nomogram regimens in adult Japanese MRSA patients 文献 18) より改変引用.

	Standard method	Maeda's method	p Value
Number of patients	27	53	
Peak level (µg/mL)	31.2 ± 11.9	31.9 ± 6.5	0.735
Trough level (µg/mL)	13.0 ± 9.2	9.4 ± 4.2	0.016
Therapeutic range (%)	18.5	71.7	6.46 × 10 ⁻⁵
AUC ₀₋₂₄ (µg hr/mL)	530.7 ± 232.8	494.8 ± 108.5	0.318
Treatment period (day)	11.6 ± 5.0	11.4 ± 5.4	0.993
Cumulative dose (g)	12.6 ± 6.5	9.1 ± 4.3	1.86 × 10 ⁻³

[Clinical response]			
Cure (%)	18.5	43.4	0.027
Improvement (%)	59.3	45.3	0.237
Failure (%)	22.2	11.3	0.197

[Microbiologic response]			
Eradication (%)	7.4	20.0	0.451

Nephrotoxicity (%)	14.8	3.8	0.086

Statistical significance was estimated by an χ^2 -test or non-paired Student's *t*-test.

(2) 抗不整脈剤シベンゾリン初期投与法の開発^{19,20)}

シベンゾリンの添付文書による用法・用量は、「1日300 mg, 効果不十分な時は450 mg」と記載されている。当院のシベンゾリン平均投与量は200 mg/日であったが血中濃度が上昇し、低血糖やTorsades de pointesという副作用を4症例経験した。添付文書には期外収縮の最小有効血中濃度は277～327 ng/mLとしか記載されていない。また、文献的には安全域はピーク値で800 ng/mL以下、トラフ値で70～250 ng/mLと言われている。経験した副作用が発現した4症例は、トラフ値が概ね400 ng/mL以上で発現しており、これらの副作用症例はシベンゾリン投与量を減量し、目標血中濃度として150～250 ng/mLに調節したところ、効果が維持でき副作用は認められなくなった。つまり経験した副作用症例は全て初期投与量に問題があったということになる。そこで、シベンゾリンを服用している24例のデータから初期投与量を検討した。クレアチンクリアランス (CLcr) と簡易的なシベンゾリンクリアランスとの関連を検討したところ、投与量 (mg/日) / 血中濃度 (ng/mL) = 0.011 × CLcr + 0.215 という関係式を得ることができ、危険率1%以下で有意な相関があった。この関係式を用いてCLcrと投与量からトラフ血中濃度を算出した。例えば、CLcrが50 mL/minの方に、150 mg/日を投与すれば、トラフ値は約200 ng/mLになる。そして経験した症例からトラフ値が150～250 ng/mLで効果の維持と副作用が回避できたので、その濃度を選択するとCLcr当たりの推奨投与量が判明した。例えば、体重60 kg, 男性80歳, 血清クレアチニンが1.5 mg/dLの時、CLcrは約35 mL/minとなり、シベンゾリンは1日100 mgとなる (Figure 10)。この方法で、病棟でも簡便に初期投与量の設定ができるようになり、添付文書に基づいた方法では16%しか目標濃度に入らなかったものが、60%の確率で目標濃度に入るようになった。その結果として、低血糖という副作用は認められなくなり、シベンゾリンがより安全に投与できるようになった。このように原因を究明し、処方方を適正にする方法を医師と一緒に開発することによって、シベンゾリンを投与する時は、薬剤師に投与設計依頼がくるようになった。こうした医師との繋がりは、強い武器となり、新たな業務拡大に繋がると考える。

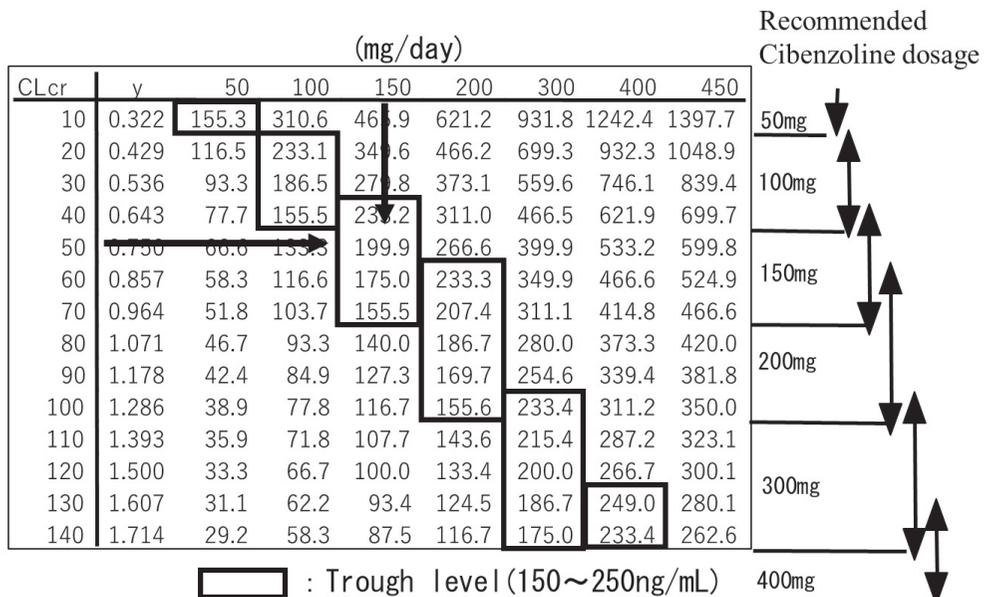


Figure 10. Simple nomogram for Cibenzoline therapy

(3) 腎機能に基づいたリバビリン投与法の開発^{21,22)}

リバビリンはインターフェロン α -2b (IFN) との併用により C 型慢性肝炎の治療効果を向上させる有用な薬剤である。臨床現場での添付文書のリバビリン投与法は、「体重 ≤ 60 kg の場合は 600mg/日、また $60 \text{ kg} < \text{体重} \leq 80 \text{ kg}$ の場合は 800mg/日、 $80 \text{ kg} < \text{体重}$ の場合は 1,000 mg/日。投与開始前のヘモグロビン (Hb) が 13g/dL 未満には各体重 200 mg 減量する。またリバビリンの特異的な赤血球障害の程度によって投与量が調整され、Hb が 10 g/dL 未満に減少した場合 200 mg の減量、8.5 g/dL 未満になれば中止」という基準がある。リバビリンは腎から排泄される薬物にもかかわらず、クレアチニンクリアランス (CLcr) が 50 mL/分以下が禁忌となっているだけである。リバビリン体内動態から考慮すれば、体重による投与量設定よりも、体重と腎機能を加味した投与量設定のほうが理論的である。そこでリバビリン治療を受けた 46 例で検討した。その結果、定常状態のトラフ血漿中リバビリン濃度 (C_{ps}) と治療経過中の Hb の最小値との間には負の有意な相関が認められ、血漿中リバビリン濃度が約 4000 ng/mL 以上で Hb 値が 8.5 g/dL の中止基準を下回ることが判明した (Figure 11)。また C_{ps} は 1143 ng/mL ~ 4172 ng/mL と症例による大きな差異を認めた。そこで、リバビリンクリアランスを規定する因子を検討したところ、年齢と体重で有意な相関が得られ、実測の CLcr でより良好な相関が認められた。つまり血漿中リバビリン濃度のバラツキは、体重よりも腎機能との関連が深いため腎機能を加味した投与法を開発する必要がある。そこで腎機能と体重に基づいたリバビリン投与設定法 (Figure 12) を開発した。従来の添付文書による方法では、体重が 62 kg の場合には 1 日 800 mg となるが、血漿中リバビリン濃度を 3000 ng/mL を維持するためには、CLcr が 110 mL/min のほうの場合には、同じ 62 kg であっても 1 日 1000 mg が必要となり、CLcr が 60 mL/min のほうの場合には、同じ 62 kg であっても 1 日 600 mg で良いということになる。従って、リバビリンの有効性と安全性を向上させるためには、腎機能と体重に基づいたリバビリン投与量の設定が有効であり、少なくとも

病棟業務の中で、過量投与と判明した場合には、頻繁にHbをチェックするよう主治医に報告し、早めの減量を考慮すれば治療を継続することができ治療効果が向上するものと推察される。

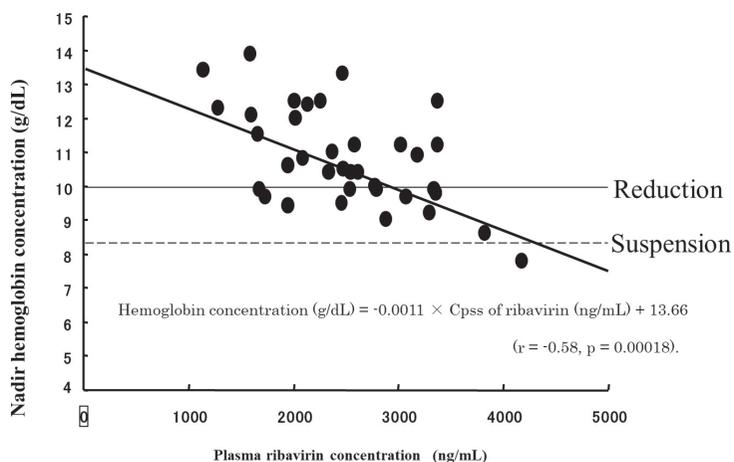


Figure 11. Relationship between ribavirin steady-state trough plasma concentration (Cpss) and nadir (minimal) hemoglobin concentration during a 24-week treatment in hepatitis C patients

文献 21) より改変引用。

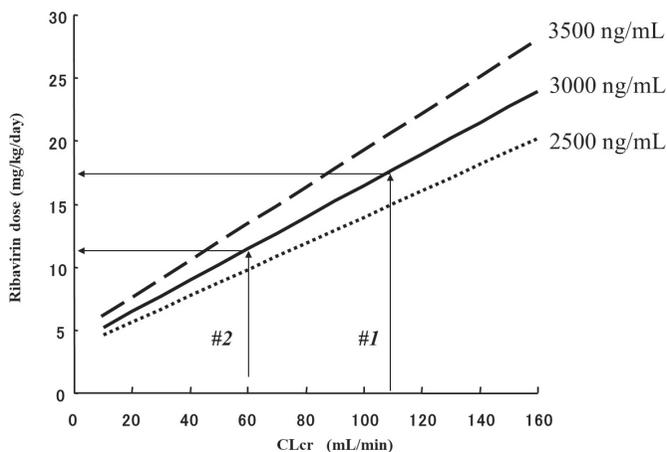


Figure 12. Adjustment of ribavirin dosage based on creatinine clearance (CLcr) and body weight of patients for the treatment of hepatitis C patients

Example) 62 kg ----- 800 mg/day

Case #1: CLcr, 110 mL/min; body weight 62 kg.

Ribavirin dose = 17 (mg/kg/day) × 62 (kg) = 1054 (mg/day) ≒ 1000 mg/day.

Case #2: CLcr, 60 mL/min; body weight 62 kg.

Ribavirin dose = 11 (mg/kg/day) × 62 (kg) = 682 (mg/day) ≒ 600 mg/day.

文献 21) より改変引用。

おわりに

臨床現場で活動している薬剤師は、患者のそばにいて様々なことを経験し、未知の副作用や相互作用に直面することがある。経験した症例を収集、整理することは勿論のことであるが、薬剤師としてその原因を薬学的に究明する気持ちを持つことも重要である。朝日新聞（平成21年12月21日）に「入院患者の調査、薬の被害5人に1人」という見出しの記事がある。筆者は10年間で8069人の薬剤管理指導を実施し、そのうち669人に副作用発現患者がいた。この経験した副作用症例から法則性を見出し、同じ副作用を繰り返さないようにする責務がある。病棟業務を通じて経験したことや副作用、相互作用に対処したこと、またそれらの原因究明を試みたことなどを論文に残していき、我々薬剤師全体の財産にしていかなければならない。23-25) こうして少しでも多くの臨床データを蓄積し活用することが病棟業務をより充実させることにも繋がり、薬剤師による薬物治療の戦略を可能にすると考えられる。ところで、厚生労働省は平成22年4月30日付で医政局長通知「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」を示した。医師と事前にプロトコルを作成し、薬剤師が薬学的介入を行ったうえで、処方や検査を提案し薬物治療管理を行う「プロトコルに基づく薬物治療管理(Protocol Based Pharmacotherapy Management)」を実践する必要がある。しかし、チーム医療に参画してこなかった薬剤師がいきなり医師にプロトコルを作成し薬物治療管理をもちかけても、医師は承諾しないと思う。始めは未熟であっても経験を積み重ねていくことが武器となり、医師との信頼関係へと繋がるため、まずは実績を構築していくことが肝要と考える。実際、病棟業務のなかで、薬剤選択、投与量、投与方法など処方提案し処方変更にかかわることで、薬剤師が担うべき責任は重くなるが、責任が重くなるから医療における薬剤師の必要性が高まり充実感を味わうことができる。従って薬剤師が病棟に常にいて、あらゆる戦略で薬物療法を展開することによって、必ず有効性と安全性を向上させることができると考える。

謝 辞

本研究の遂行にあたりご指導賜りました元広島大学病院薬剤部長 木平健治教授、広島大学大学院医歯薬保健学研究院 高野幹久教授、元広島国際大学薬学部 村上昭夫教授、並びに元中国労災病院外科部長 高橋 信副院長に心より深謝いたします。

利益相反

本研究に開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Maeda Y, Omoda K, Konishi T, Takahashi M, Kihira K, Hibino S, Tsukiai S, Effects of aluminium-containing antacid on bioavailability of ofloxacin following oral administration of pivaloyloxymethyl ester of ofloxacin as prodrug, Biological and Pharmaceutical Bulletin, 1993, 16, 595-600.
- 2) 前田頼伸, 小西敏夫, 大和浩之, 船越幸代, 突合皐月, 大宇根晃雅, 津谷隆史, 経口用抗癌剤エトポシドの体内動態と副作用に及ぼす胃切除の影響, 病院薬学, 1999, 25, 368-375.

- 3) Maeda Y, Ohune T, Nakamura M, Yamasaki M, Kiribayashi Y, Murakami T, Prevention of irinotecan-induced diarrhea by oral carbonaceous adsorbent (Kremezin™) in cancer patients, *Oncology Reports*, 2004, 12, 581-585.
- 4) Minami K, Sai K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Suzuki K, Kaniwa N, Sawada J, Hamaguchi T, Yamamoto N, Shirao K, Yamada Y, Ohmatsu H, Kubota K, Yoshida T, Ohtsu A, Saijo N, Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1 *6 and *28, *Pharmacogenet Genomics*, 2007, 17, 497-504. 697.
- 5) Maeda Y, Funakoshi S, Nakamura M, Fukuzawa M, Kugaya Y, Yamasaki M, Tsukiai S, Murakami T, Takano M, Possible Mechanism for Pharmacokinetic Interaction between Lidocaine and Mexiletine, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2002, 71,389-397.
- 6) Omoda K, Murakami T, Yumoto R, Nagai J, Maeda Y, Kiribayashi Y, Takano M, Increased Erythrocyte Distribution of Valproic Acid in Pharmacokinetic Interaction with Carbapenem Antibiotics in Rat and Human, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2005, 94, 1685-1693.
- 7) Maeda Y, Konishi T, Omoda K, Takeda Y, Fukuhara S, Fukuzawa M, Ohune T, Tsuya T, Tsukiai S, Inhibition of theophylline metabolism by acyclovir, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 1996, 19,1591-1595.
- 8) Hirose K, Kozu C, Yamashita K, Maruo E, Kitamura M, Hasegawa J, Omoda K, Murakami T, Maeda Y, Correlation between plasma concentration ratios of SN-38 glucuronide and SN-38 and neutropenia induction in patients with colorectal cancer and wildtype UGT1A1 gene, *ONCOLOGY LETTERS*, 2012, 3, 694-698.
- 9) Hirose K, Yamashita K, Takada H, Kaneda N, Fukami K, Maruo E, Kitamura M, Hasegawa J, Maeda Y, Usefulness of one-point plasma SN-38G/SN-38 concentration ratios as a substitute for UGT1A1 genetic information after irinotecan administration, *International Journal of Clinical Oncology*, 2014, 19, 397-402.
- 10) 前田頼伸, 小西敏夫, 西園寺真二, 中村 護, 福原伸治, 福澤正隆, 突合皐月, バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア血症を呈した2症例について, *日本病院薬剤師会誌*, 2000, 36, 47-49.
- 11) 深海広平, 関 恭子, 北村瑞穂, 丸尾栄次, 竹田克明, 辻野政司, 白石幸成, 前田頼伸, 5-フルオロウラシル系薬剤と薬物間相互作用を呈した症例, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2008, 44, 286-288.
- 12) 小林 陸, 西野雅巳, 上野和行, 太田浩史, 平原志保, 竹田克明, 辻野政司, 前田頼伸, カルベジロールの薬理効果に及ぼすアミオダロンの影響, *日本病院薬剤師会雑誌* 2008, 44, 286-288.
- 13) 南畝晋平, 前田頼伸, 平原志保, 原 正彦, 西野雅巳, 山本明子, 増永結子, 大野雅子, 藤尾慈, 東 純一, Warfarin 維持投与量に対する遺伝子多型のインパクト～維持投与量が高い症例における検討～, *TDM 研究*, 2008, 25, 141-144.
- 14) 小田剛史, 前田直就, 野井亜沙美, 藤原佐季, 高田宏文, 高津千裕, 土井麻記子, 前田頼伸, グリメピリド服用患者におけるイトラコナゾールのパルス療法にて血糖値およびヘモグロビン A1c の低下が認められた1症例, *TDM 研究*, 2012, 29, 105-108.

- 15) 前田頼伸, 桐林芳江, 小西敏夫, 横手千秋, 船越幸代, 仁井稚子, 突合皐月, 高橋 信, 榎野 新, 丸橋 揮, 点滴静注用バンコマイシンの血中濃度予測における Bayesian 法の検討, 病院薬学, 1994, 20, 279-287.
- 16) 前田頼伸, 桐林芳江, 小西敏夫, 横手千秋, 船越幸代, 突合皐月, 中国労災病院におけるバンコマイシン TDM, 日本病院薬剤師会雑誌, 1994, 30, 1423-1426.
- 17) 前田頼伸, 小西敏夫, 西園寺真二, 船越幸代, 中村護, 仁井稚子, 突合皐月, バンコマイシンの初期投与法の検討, 病院薬学, 1999, 25, 517-524.
- 18) Maeda Y, Omoda K, Fukuhara S, Ohta M, Ishii Y, Murakami T, Evaluation of Clinical Efficacy of Maeda's Nomogram for Vancomycin Dosage Adjustment in Adult Japanese MRSA Pneumonia Patients, Drug Metab Pharmacokinet, 2006, 21, 54-60.
- 19) 前田頼伸, 小西敏夫, 面田 恵, 竹田克明, 突合皐月, 藤井秀昭, 金沢郁夫, 榎野 新, 突合皐月, シベンゾリンの副作用症例経験による初期用量設定ノモグラムの構築, 病院薬学, 2000, 26, 239-249.
- 20) 前田頼伸, TDM の臨床応用 - 処方設計のためのノモグラム作成 -, TDM 研究, 2001, 18, 241-247.
- 21) Maeda Y, Kiribayashi Y, Moriya T, Maruhashi A, Omoda K, Funakoshi S, Murakami T, Takano M, Dosage adjustment of ribavirin based on renal function in Japanese patients with chronic hepatitis C, Therapeutic Drug Monitoring, 2004, 26, 9-15.
- 22) 前田頼伸, 桐林芳江, 守屋 尚, 丸橋 暉, 太田雅俊, 石井嘉之, 村上照夫, 高野幹久, C 型慢性肝炎患者の腎機能に基づくリバビリンの投与設計, 医療薬学, 2004, 30, 567-573.
- 23) 前田頼伸, 突合皐月, 薬剤師による病棟業務の追求 - 薬剤管理指導業務のあり方を考える - チーム医療の中での薬剤師 -, 月刊薬事, 1997, 39, 1555-1561.
- 24) 前田頼伸, 小西敏夫, 大和浩之, 竹田克明, 突合皐月, 病棟業務における副作用の収集・整理・伝達と治療への反映, 病院薬学, 1998, 24, 71-80.
- 25) Yamasaki M, Funakoshi S, Matsuda S, Imazu T, Takeda Y, Murakami T, Maeda Y, Interaction of magnesium oxide with gastric acid secretion inhibitors in clinical pharmacotherapy, European Journal of Clinical Pharmacology, 2014, 70, 921-924.
- 26) MIHO YAMASAKI, RYUJI KIMURA, SHIGERI MAYAHARA, YORINOBU MAEDA, MAMORU TAKAHASHI, TOSHIHIRO NISHIDA, KEISUKE ODA and TERUO MURAKAMI, Study on the infusion-site adverse events and vascular distribution of epirubicin in chemotherapy with epirubicin and fosaprepitant, MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY, 2019, 11: 43-49.