

平成 21 年度 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 研究成果報告書

ドラッグラショナル研究開発センター（プロジェクト1）

研究プロジェクト名：薬剤師支援システムの構築と医薬品の適正使用研究

研究代表者及び分担者：

研究室名	職名	氏名	研究の役割分担
医薬品情報解析学	教授	土橋 朗	研究統括。 薬剤師の生涯教育支援サイトの構築
総合医療薬学講座・ 薬物治療学分野	教授	森川 正子	医薬品の適正使用を目的とするデータベースの構築 循環器疾患と代謝性疾患に対する薬物療法の評価・ 医薬品の適正使用を目的とする薬物治療の評価
	教授	山田 純司	
機能性分子設計学	准教授	小杉 義幸	薬剤師業務を支援する医薬情報データベース及び 情報ネットワークの構築
臨床薬効解析学	教授	山田 安彦	癌化学療法の適正化に向けた患者個別の投与設計支援 システムの構築
	准教授	高柳 理早	
	講師	大関 健志	
医療実務薬学	教授	畝崎 榮	癌化学療法の適正化に向けた患者個別の投与設計支援 システムの構築
	准教授	竹内 裕紀	
	助教	川口 崇	医薬品の適正使用を目的とするデータベースの構築
医薬品情報解析学	客員研究員	岡崎 光洋	薬剤師の生涯教育支援サイトの構築

研究成果の概要：

本プロジェクト開始当初から続けている医薬品データベースの更新作業を引き続き行い、Web 検索・表示システムに反映させた。また、成分データベースとそれを基にしたアンチドーピングデータベースの更新手法を確立した。さらに、今回新たに医薬品添加物、OTC 医薬品、特定保健用食品の情報を組み込み、医療用医薬品との相互作用チェック機能を付加するとともに、それらを利用した検索システムの有用性を明らかにした。（小杉）。

本プロジェクトでは医薬品・医療情報および薬学教育資源を共有化し、薬剤師の業務活動および学習活動を支援するため、ポータルサイトとして MediGate を継続的に開発しており、このポータルサイトに内蔵することを目的として、医療用医薬品に関する製品情報を持つ DB、医療用医薬品添付文書を作成する上で利用される専門用語の DB、薬効を示す医療用医薬品の主成分に関する DB、医療用医薬品に含まれる添加物成分に関する DB を継続的に開発してきた。平成21年度はこれらのコア DB 内の医療用医薬品に関わる情報を検索するユースケースを想定して検索システムを設計し、実装し、公開した。（土橋、岡崎）。

こうした情報公開を推進する共に、医薬品の適正使用の検討のため、医薬品の適正使用検討のため、循環器疾患と代謝性疾患の病態および治療の評価について検討を行った。検討の結果、動脈硬化性疾患の動脈のプラーク形成・増殖・破綻過程に単球組織因子が関与することを示した。また、心不全においても従来治療の評価項目として用いられている左室駆出率や NYHA の心機能分類以外に、心機能のバイオマーカーの脳性ナトリウム利尿ペプチド、血清シスタチン C、MCP-1 が慢性心不全 QOL と密接な関係にあることを示

した。(森川)。

本プロジェクトでは、癌化学療法のプロトコルを収集し、各プロトコルにおいて認められる副作用に着目して評価を行った。この評価は薬理学・薬物動態学に基づいた患者個別の用法・用量設定を可能とする投与設計支援システムの構築を目的とするものである。17 β -ステロイド脱水素酵素 type7 遺伝子の SNP において、対立遺伝子の違いがエストラムスチンの副作用発現に影響を与える可能性を示唆した。一方、5-HT3 受容体拮抗薬の検討で、5-HT3B および 3C 受容体遺伝子に複数の多型を認め、それらが制吐作用の個人差に関与する可能性を示唆した。また受容体結合占有理論に基づき薬物動態の個人差と作用との関係性を評価した。更に癌疼痛治療薬の効果に影響を及ぼす変動因子を明らかにした。(山田)。

また、末期の転移性乳癌患者への低用量のカペシタビン投与が、緩和医療において QOL 改善に有効であることを示した。さらに、患者の腫瘍組織と末梢血の CGH アレイ解析から、DNA 異常をいくつかの領域で確認し、これらの変化がカペシタビンの薬剤感受性の因子となる可能性を示唆した。今後、患者の QOL 改善に向けたカペシタビンの個別化治療への応用が期待される(畝崎)。

種々の DB や薬剤師の研修コンテンツを公開する Medigate は研修コンテンツなどを組織ごとに管理するシステムであったため、組織間でのコンテンツ共有が難しかった。そこで、新たに MediCourse を開発し、コンテンツの作成・保有者とコンテンツの配信者、そして視聴者の管理方法を改良し、組織を跨る研修コンテンツの利用を達成した(土橋、岡崎)。

薬剤師の生涯教育支援サイトの構築

土橋 朗（医薬品情報解析学教室・教授）

岡崎光洋（医薬品情報解析学教室・客員研究員）

1. 当初の研究目標

本学を中心とした地域の医療施設の間に知識集約的なインターネットにおけるポータルサイトを設計・構築し、プロジェクト1において構築される医薬品および医療情報を蓄積したデータベース（DB）を公開することを目的とする。また、同サイトを用いて医薬品・医療情報および薬学教育資源を共有化し、薬剤師の業務活動および学習活動を支援することを目的とする。こうした目的を達成するため、以下の項目を実施目標とする。

（1）本学および医療施設との双方向情報通信を実現するため、薬剤師支援のためのポータルサイト Medigate（メディゲイト）を開発し、各種の医薬品・医療情報を格納・検索できる医薬品情報共有ウェブシステムを公開する。本システムは医療用医薬品、一般用医薬品、医薬部外品、化粧品、加工食品などの製品情報を成分・用語情報、評価情報、相関情報に基づいて横断的に検索できる総合的な情報共有ウェブシステムである。このウェブシステムに本プロジェクトで開発された医療用医薬品に対する添付文書情報や医薬品添加物情報、後発医薬品および同種同効薬の情報（小杉義幸博士担当（分担課題「薬剤師業務を支援する医薬情報 DB 及び情報ネットワークの構築」）などを収納する。

（2）薬剤師の生涯教育に向けた知識共有を進めるため、大学、医療施設、および地域薬剤師会より動画情報を含む教育用資源を収集し、Medigate による利用者の認証を経て、e-Learning Management System(LMS)より公開する。こうした教育資源の収集は北海道薬科大学および北海道・札幌薬剤師会と連携して当たる。

2. 研究成果の概要

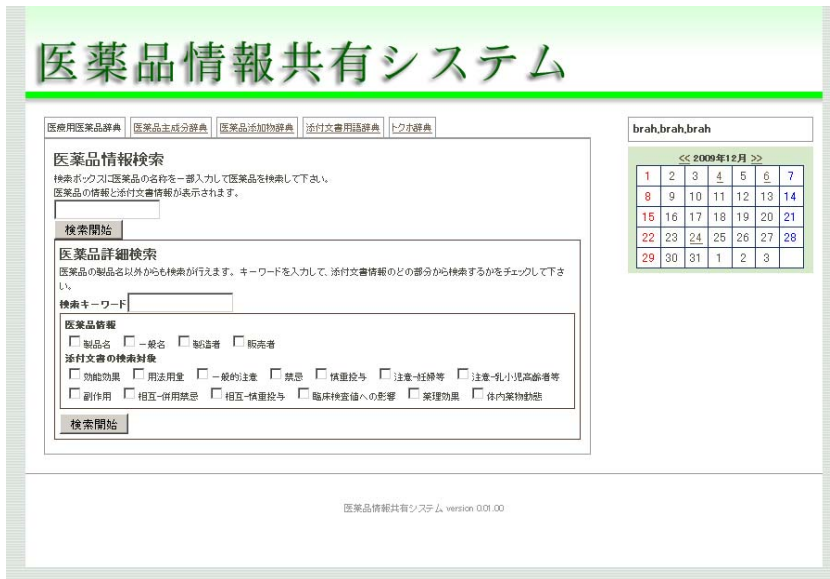
（1）本計画では、薬剤師支援のポータルサイト、MediGate を平成18年度より継続的に開発してきた。また、本年度はこのポータルサイト内で、平成20年度までに作成した4つのコア DB（下記の1～4）を公開し、さらに横断的に検索できるウェブシステムを実装した。いずれのDBも Mongrel を用いた Web サーバと、MySQL を用いた DB サーバを Ruby on Rails 上で作成した CGI により連結したものである。

なお、本ポータルサイトには、MediGate による認証を前提として、公的機関より違法ドラッグ情報を収集し、検索することができる違法ドラッグ DB と、食物アレルギーに関わるアレルギー情報を収集し、検索することができる食物アレルギーDB を合わせて格納した。

1～4のコア DB を統合する検索ウェブシステムは、医療用医薬品に関わる情報を検索するユースケースを想定して検索画面を設計した。また、同システムは各コア DB の内容更新を行うために必要な管理機能も提供する。検索ウェブシステムおよび4つのコアDBは既に試験運用中で、以下に示す検索画面において、目的とする検索ワードを抽出後、さらに表示される関連情報や専門用語などについては、その用語や名称などをクリックすることで表示内容が変化するようにリンク付けされ、利用者が格納されているデータを横断的に検索できるようにした。

1) 医療用医薬品辞典

医療用医薬品添付文書を取り込み、製品情報として関連する写真画像や識別コード、薬価情報などを管理する。検索は、全文検索の他、添付文書の記載部分を特定して検索をかける機能を持たせている。



2) 医薬品主成分辞典

医療用医薬品として販売されている製品の主成分について、化合物情報、薬理学的情報および物理化学的性状情報などを管理するデータベースを持つ。検索は、キーワードによる検索によるものの他、添付文書情報を閲覧時には、解説のある主成分にはリンクがつけられており、キーワード検索無しで閲覧できる。また、閲覧画面においては主成分を含む医薬品製剤のリストも表示するようにした。



3) 医薬品添加物辞典

添付文書中に記載のある添加物について、化合物情報および構造情報、薬理学的情報、物理化学的性状情報などを管理するデータベースを持つ。検索は、キーワードによる検索によるものの他、添付文書情報を閲覧時には、解説のある添加物にはリンクがつけられており、キーワード検索無しで閲覧できる。



4) 添付文書用語辞典

添付文書に含まれる専門用語について、解説を加えたデータベースを持つ。検索は、キーワード検索によるものの他、添付文書情報を閲覧時には、文中に解説のある用語にはリンクがつけられており、キーワード検索無しで閲覧できる。



(2) 薬剤師研修会・セミナーなどの動画コンテンツの作成および配信は、岡崎光洋博士（客員研究員）を中心に今年度も北海道内で実施された。平成19年度までに動画コンテンツの配信管理システムの開発を済ませており、MediGateは動画コンテンツ配信サーバの上位に位置して、会員による動画データの視聴を記録・管理することが可能となっている。

これまでも、教育資源の作成及び収集に関する取組は、道内で開催される学会及び勉強会を支援する形で進めてきた。また、最近では、薬局組織で開催される勉強会等でも協力を要請される場合もあり、ビデオを含んだ研修ツールの使用が身近になってきた世相も伺える。これらのビデオを含んだ教育コンテンツは、リアルタイムの研修の他、後日の再利用や組織間での共有など、コンテンツの活用範囲は広い。これらのデータの配信も含め、利用者間の情報共有を目的としてポータルサイト MediGate を開発してきた。しかしながら、コンテンツ管理や大学と医療施設とのネットワークを介した双方向情報共有については、十分に利用が進んでいるとは言い難かった。

MediGateは研修コンテンツなどを組織ごとに管理するシステムであったため、組織間でのコンテンツ共有が難しかった。そこで、新たに MediCourse を開発し、コンテンツの作成・保有者とコンテンツの配信者、そして視聴者の管理方法を改良し、組織を跨る研修コンテンツの利用を達成した。

3. 研究評価と今後の研究計画

(1) 上記の検索ウェブシステムは最終的には医療用医薬品のみならず、一般用医薬品、医薬部外品、化粧品、加工食品などの製品情報を格納することになる。本年度に開発した検索ウェブシステムはこれらの製品情報を成分・用語情報（薬効成分、医薬品添加物、食品添加物、劇毒物、麻薬・覚醒剤・違法ドラッグ、医薬品コード・薬価、専門用語など）、使用者や医療従事者などからの評価情報、あるいは薬物相互作用や薬物・食品相互作用、食物アレルギーなどの関連情報に基づいて横断的に検索することを目指すものである。

次年度はこうしたデータベースをさらに一般用医薬品を含めた総合的な医薬品に関する検索システムとして開発を進める。また、患者自宅と病院（診療所）、薬局の地理情報をマップ化し、患者の地理的な移動距離を解析し、薬局活用度の見える化を試みる。

(2) 平成18年度より地域薬剤師会と連携して、動画配信システムに必要なとされる機能や運用形態を検討してきた。その結果、MediGateによる個人認証は元より、配信される動画コンテンツが確実に視聴されたかを確認できる視聴記録の管理システムを完成させた。

MediGateは薬剤師の業務活動と学習活動を支援するポータルサイトを提供し、プロジェクト1で作り出される医薬品および医療情報をデータベースとして公開し、さらに遠隔教育資源を共有化してきた。次年度以降もさらに、同サイトにおいて利用者を認証し、動画コンテンツなどの視聴管理を実施するとともに、組織間の情報共有化を促進して、さらに各種の研修・勉強会におけるコンテンツの収集を一層容易にするようなシステムの改良を図る予定である。次年度は地域薬剤師会からの教育用資源の収集に向けて、iPhoneやデジタルカメラからの動画データ、ビデオデータの配信を可能とするような動画収集方法を簡素化、迅速化する手法を検討し、薬剤師の生涯教育に向けた知識共有をさらに推進する。

4. 研究成果の発表

原著論文

(1) 浜田真向、土橋 朗、薬理作用表現コードと構造類似による医薬品情報検索システムモデルの検討、医薬品情報学、11(1), 5-15, 2009.

循環器疾患および代謝性疾患の病態および治療評価に関する研究

森川 正子（総合医療薬学講座・薬物治療学分野・教授）

山田 純司（総合医療薬学講座・薬物治療学分野・准教授）

1. 当初の研究目標

医薬品の適正使用について、本年度は循環器疾患・代謝性疾患の病態とその治療薬の評価について検討を行う。検討対象は、メタボリックシンドローム（MetS）、急性冠症候群（acute coronary syndrom : ACS）、慢性心不全（CHF）患者とし、評価には、一般的検査項目に加えて、近年注目されている単球の組織因子（tissue factor : TF）および心機能バイオマーカーを用いる。これらの検討により、医薬品の適正使用についてエビデンス構築を行う。

2. 研究成果の概要

（1）メタボリックシンドローム患者における組織因子に関する研究

外因系凝固因子である ACS の元凶とされる血栓形成において重要な役割を果たしている TF は、エンドトキシン（LPS: lipopoly -saccharide）などの刺激を受けた単球・マクロファージ上に発現することが知られている。一方、動脈硬化の主要な危険因子が集積する MetS は、血栓形成、冠動脈の粥状硬化、プラーク破綻などを引き起こし易い病態であることが報告されている。

本研究では、MetS 患者の末梢血から単核細胞（Peripheral blood mononuclear cells ; PBMCs）を分離し、TF 活性値（Monocyte tissue activity ; MPCA）を測定し、循環器系疾患（ACS、心臓血管系疾患）の病態への TF の関与について検討する。すなわち、プラークの破綻と関連する炎症反応（high-sensitivity C-reactive protein ; hs-CRP）、インスリン抵抗性（homeostasis model assessment of insulin resistance ; HOMO-IR）、動脈硬化の進展（総頸動脈遠位壁平均内膜中膜厚、caroid-intima media thickness ; CIMT）と MPCA との関連性について検討を加える。

【結果】

MetS 患者の MPCA は、LPS 非刺激時および刺激時とも健常人に比べ有意に高かった（LPS 非刺激時 : 88.0 ± 74.8 vs 52.6 ± 9.8 mU TF/ 10^6 PBMCs, $P < 0.001$; LPS 刺激時 : 269.6 ± 165.6 vs 158.6 ± 42.8 mU TF/ 10^6 PBMCs, $P < 0.001$ ）。

MetS 患者の LPS 刺激 MPCA は、HOMO-IR($r=0.256$, $P=0.024$), hs-CRP ($r=0.332$, $P=0.003$) と有意な正の相関性を示した。

MetS 患者の平均 CIMT は、年齢 ($r=0.241$, $P=0.011$)、HOMO-IR ($r=0.198$, $P=0.038$) と MPCA ($r=0.357$, $p<0.001$) と有意な相関を示した。多変量解析では、MPCA ≥ 60 mU TF/ 10^6 PBMCs (HR 3.06, 95% CI 1.18-7.93, $P=0.021$)、hs-CRP ≥ 0.18 mg/dL (HR 3.59, 95% CI 1.31-9.82, $P=0.013$)、年齢 ≥ 70 歳 (HR 3.55, 95% CI 1.32-9.58, $P=0.012$) であり、CIMT > 1.0 mm の動脈硬化層の変化に対して各々独立した影響因子であることが確認された。

【結論】

以上の結果より、LPS 刺激時の単球の TF 亢進は、炎症反応、インスリン抵抗性ととも
に MetS 患者の動脈硬化病巣のプラークの形成・増殖・破綻に関連している可能性があり、
ACS をはじめとする心臓血管系疾患の発症の関連することが示唆された。

(2) 慢性心不全患者における QOL と心機能バイオマーカーの関係

CHF は、慢性の心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し、末梢主要臓器の酸素需要量
に見合うだけの血液量を絶対的・相対的に拍出できない状態と定義されている。CHF 患者
では、呼吸困難、息切れ、全身倦怠感、易疲労感、尿量減少、四肢冷感などの症状が出現
し日常生活が障害されるため、生活の質の低下 (QOL 低下) が大きな問題となる。また治
療の目標は、治癒と延命ではなく、QOL の向上とされる。CHF では、左室駆出率 (Left
Ventricular Ejection Fraction ; LVEF)、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、血清シス
タチン C (Cys-C)、TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α : 腫瘍壊死因子)、MCP-1 (Monocyte
Chemotactic Protein-1) が心不全の発症や予後と関係すると言われ、CHF 評価の心機能
バイオマーカーとしての有用性が示されている。しかしながら、これら心機能バイオマー
カーと QOL の関連性はいまだ明らかにされていない。

本研究では、収縮期心不全の患者を対象に、患者背景、LVEF、NYHA (New York Heart
Association、心機能分類) を調査するとともに、心機能バイオマーカーと CHF 病態との
関連性について検討を加える。さらに包括的 QOL 尺度である MOS 36-Item Short- Form
Health Survey (以下 SF-36)を用いて QOL 評価し、心不全患者の QOL と心機能バイオマ
ーカー値との関連性を検討する。

【結果】

左室機能障害を持つ CHF 患者では、BNP、Cys-C、MCP-1 値が高値であり、BNP、Cys-C、
MCP-1 の 3 者間に相互の相関関係が示された。

QOL の検討では、CHF 患者は、SF-36 下位尺度のうち身体機能 (PF)、全体的健康間
(GH)、身体的サマリースコア (PCS) において国民標準値より低値を示すことを確認し、
特に、心不全患者の QOL が身体機能の面で低下していることを再確認した。

心機能バイオマーカーは、複合的に SF-36 の各サブスケールと相関しており、これまでに心不全の
評価に関連すると報告されている LVEF、NYHA 分類と同様に、BNP、Cys-C、MCP-1 も CHF の
診断・治療および予後の評価のサロゲートマーカーにつながることを確認した。

【結論】

以上、CHF の診断・治療、予後の評価の一助として、心機能バイオマーカーの統合的な改善が QOL
を向上する可能性があることを示した。

3. 研究評価及び今後の研究計画

医薬品の適正使用について、循環器疾患と代謝性疾患の病態および治療の評価について
検討した結果、動脈硬化性疾患の動脈のプラーク形成・増殖・破綻過程に単球 TF が関与
することを示した。また、心不全においても従来治療の評価項目として用いられている
LVEF や NYHA の心機能分類以外に、心機能のバイオマーカー BNP、Cys-C、MCP-1 が CHF
の QOL と密接な関係にあることを示した。

今度これら TF 活性、BNP、Cys-C、MCP-1 を評価項目として、現在治療に用いられている、虚
血性心疾患治療薬、心不全治療薬、脂質代謝改善薬の効果を再検討するとともに、新たな治療薬の開

発を行っていきたい。また、医薬品適正使用のためのエビデンスの構築とデータベースの構築を行いたい。

4. 研究成果の公表

原著論文

- (1) Nakagomi, A., Sasaki, M., Ishikawa, Y., Morikawa, M., Shibui, T., Kusama, Y., Atarashi, H., and Mizuno, K.

Upregulation of monocyte tissue factor activity is significantly associated with low-grade chronic inflammation and insulin resistance in patients with metabolic syndrome.

Circ J., 74(3), 572-577 (2010)

国内学会発表

- (1) Nakagomi, A., Shibui, T., Okazaki, R., Kodani, E., Endoh, Y., Kusama, Y., Morikawa, M., Atarashi, H., and Mizuno, K.

Upregulation of monocyte tissue factor activity is significantly associated with carotid intima-media thickness in patients with metabolic syndrome.

第74回日本循環器学会総会・学術集会, 2010年3月, 京都

- (2) 池田 祐司, 中込 明裕, 大友 隆之, 山田純司, 森川正子, 草間 芳樹, 新 博次

慢性心不全患者における QOL と心機能バイオマーカーの関連

日本薬学会 第130年会, 2010年3月, 岡山

薬剤師業務を支援する医薬情報データベース及び情報ネットワークの構築

小杉 義幸 (機能性分子設計学教室・准教授)

1. 当初の研究目標

病院や薬局において薬物治療の重要な役割を担っている薬剤師の業務は医薬分業の進展により広範囲かつ複雑になってきている。特に、薬剤の安定供給や適切な調剤などの従来の業務に加えて、薬剤管理指導、薬歴管理、医薬品情報提供などの新しい業務が加わり薬剤師の役割を更に重要なものにしていく。また、医療現場では業務の効率化と安全性を高めるために、オーダーリングシステムや電子カルテなどに代表される医薬事務の高度情報化が計られつつあり、情報基盤としての医薬情報の電子化・規格化は重要な取り組みの一つとなっている。一方、2009年6月の薬事法改正により OTC 医薬品の販売制度が大きく変更され、比較的高い第1類の OTC 医薬品については薬剤師が適切な情報提供を行うことが求められている。この様に薬剤師は多様な業務を遂行しながら、常に新しい医薬品情報を取り入れ、調剤業務や OTC 販売に反映するとともに、適切に患者や医師に提供することを求められる。したがって、それらの業務を担う薬剤師の資質の向上が大きな課題となっている。薬学部6年制への移行もこのような背景によるものと言えるが、同時に、すでに4年制の薬学部を卒業した薬剤師への対策も早急に検討すべき課題である。このような時代背景のもとで医療現場と教育研究機関の協力体制が確立すれば、両者の保有する情報資産を共有でき、薬剤師の資質向上や薬学生への臨床教育にも貢献することが可能であると思われる。

そこで、本プロジェクトでは、調剤薬局の処方箋情報、医療用医薬品の添付文書およびそれに記載された有効成分、添加物などの情報をデータベース化し、副作用、相互作用、乳小児、高齢者、妊婦・授乳婦への注意事項などのリスクマネジメントに関わる項目を横断的に検索できるシステムの構築を目的に基盤整備を行ってきた。また、インターネット上での活用を促すため、薬剤師の実務および職能を支援するポータルサイトの構築を推進してきた。その経緯を踏まえて今期は、本プロジェクトが運用する Web 検索・表示システムの基盤となる医薬品データベースの定時更新に加えて、成分データを基本とするアンチドーピングデータベースの更新手法の確立と添加物データベースの拡充を目指した。また、本システムに OTC 医薬品、特定保健用食品の情報を組み込み、医療用医薬品との相互作用チェック機能を付加することを検討した。

2. 研究成果の概要

今期も本プロジェクト開始当初から続けている医薬品データベースの更新作業を引き続き行い、Web 検索・表示システムに反映させることができた。また、成分データベースの更新手法を確立するとともに、相互作用データベースと添加物データベースの構築を検討し、それらを利用した検索システムの有用性を明らかにした。

(1) 医療用医薬品データベース

本プロジェクトでは医療用医薬品の添付文書データベース、後発医薬品データベースおよび同種同効薬検索システムを継続的に運用してきた。昨年度も日本医薬情報センター (JAPIC) 作成の添付文書 XML データ (CD-ROM、毎月更新) および医療情報システム開発センター

(MEDIS-DC) 発行の医薬品情報データベース (JAMES、CD-ROM、毎月更新) の二つを医薬品添付文書マスターデータとして定期的に入手し、インターネット上に公開されている以下の情報サイトも補完的に利用しながら、毎月 (添付文書 XML 検索表示システムはおおよそ 3 ヶ月毎) の間隔で更新作業を行った。

- 標準医薬品マスター (医療情報システム開発センター)
- iyakuSearch (日本医薬情報センター)
- 診療報酬情報提供サービス (厚生労働省)
- 添付文書 SGML データ (医薬品医療機器総合機構)

Web 公開 (<http://www.drc.toyaku.ac.jp/>) した 3 システムの収録件数を以下に記す。

○添付文書 XML 検索表示システム

添付文書枚数 : 12,566 件、製品数 : 15,359 件 (2009 年 6 月)

添付文書枚数 : 12,325 件、製品数 : 15,249 件 (2009 年 9 月)

添付文書枚数 : 13,090 件、製品数 : 15,550 件 (2009 年 12 月)

添付文書枚数 : 13,050 件、製品数 : 16,389 件 (2010 年 3 月)

○後発医薬品検索・選択支援システム

全製品数 : 15,838 件、後発品指定製品数 : 7,162 件 (2009 年 4 月)

全製品数 : 16,198 件、後発品指定製品数 : 7,481 件 (2009 年 7 月)

全製品数 : 16,631 件、後発品指定製品数 : 7,530 件 (2009 年 10 月)

全製品数 : 17,272 件、後発品指定製品数 : 8,006 件 (2010 年 1 月)

○同種同効薬検索システム

一般名 : 2,260 件、最小分類数 : 1,182 種類 (2009 年 10 月)

(2) 医薬品成分データベース

全医薬品の含有成分を検索可能にする目的で、それぞれの添付文書に記載されている組成または成分・分量の項から有効成分及び添加物の記載データを抽出し、含有成分のすべてを網羅的に収集した Web データベースの構築を行ってきたが、その後の 1 年間の新規・更新分を追加する作業を行いながら、更新手法の確立を目指した。また、国際アンチドーピング機構 (WADA) が指定する禁止成分を成分名変換辞書および成分基本名と突き合わせて、アンチドーピングデータベースを構築し、それをマスターデータとして 2010 年版検索システム CD-ROM を作成した。

○医療用医薬品成分データベース (2009 年 10 月のデータ)

製品数 : 18,340 件、成分名 2,926 : 件、成分基本名 : 2,359 件

○一般用医薬品成分データベース (2009 年 10 月のデータ)

製品数 : 12,165 件、成分名 : 2,224 件、成分基本名 : 1,431 件

○成分名変換辞書

記載名称 : 7,187 件、成分名 : 4,333 件、成分基本名 : 3,133 件 (2008 年 10 月)

記載名称 : 10,067 件、成分名 : 4,715 件、成分基本名 : 3,160 件 (2009 年 10 月)

○ドーピング禁止薬検索システム (2010 年版 : 2010 年 1 月~12 月有効)

全製品数 : 30,505 件、禁止製品 10,295 件

全成分 : 4,119 成分 (成分基本名 : 2,949 件)

禁止成分：241 成分（成分基本名：175 件）

禁止成分を含有する製品：7,247 件、

禁止行為（静脈内注入）に該当する製品：3,845 件

(3) 相互作用データベース

医療用医薬品添付文書の相互作用記載事項を精査し、OTC 医薬品含有成分との相互作用が示されている成分と薬物群についてすべての情報を網羅するとともに、OTC 医薬品の添付文書からは「してはいけないこと」などの記載項目から医療用医薬品との相互作用情報をテキストデータとして切り出しデータベース化した。また、データベース内を効率よく検索できる仕組みとしてコード化した成分データと薬物群データの利用を考案した。さらに、表示データを 2 種類作成することで薬剤師と登録販売者で異なった結果表示を実現した。一方、特定保健用食品については、消費者庁の公表データを元に各企業サイトから得た商品画像を含む製品情報を網羅し、信頼できる情報源から医療用医薬品との相互作用情報を収集した。「使用上の注意」などの製品情報が得にくいことから成分レベルでの相互作用情報は少なく、現在は薬効分類コードレベルでの相互作用チェックが可能となっている。

(4) 添加物データベース

医薬品添付文書の成分記載データと医薬品添加物事典収載品目の範囲で添加物情報を収集し、これに用途や構造上の類似性に関する階層化した情報を追加し、現在運用中の医薬品成分データベースと関連付けることで、添加物の違いを基に医薬品を選択することが可能な医薬品添加物検索・表示システムを構築した。

3. 研究評価及び今後の研究計画

添付文書情報を基本とする各種医薬品データベースの更新と Web 公開を今期も順調に遂行することが出来た。また、成分データベースとそれに付随するアンチドーピングデータベースの更新手法も確立できた。同時に作成した成分名変換辞書は成分コードや英語名も収録しているので、外部サイトとの連携や英語版検索システムの構築に利用可能と思われる。さらにこの基盤を活用して、今回新たに相互作用データベースと添加物データベースの構築を試行し、更新手法は確立できていないものの、有用性を確認することができた。両システムの機能評価、および今後の検討課題を以下に記す。

医療用医薬品と OTC 医薬品の詳細な情報を収集し、添付文書から得られる医薬品の相互作用情報を関連付けることで、処方薬と購入しようとする OTC 薬の相互作用、あるいは OTC 薬間の相互作用をチェックするシステムを構築することができた。また、検索結果を表示する際の表現を 2 種類用意することにより、薬剤師だけでなく登録販売者の利用も想定した相互作用チェックシステムが完成した。特定保健用食品については、消費者庁の公表データを元に各企業サイトから得た商品画像を含む製品情報を網羅し、信頼できる情報源から医療用医薬品との相互作用情報を収集した。また、これらの膨大なデータを効率よく検索できる仕組みとしてコード化した成分データと薬物群データの利用を考案した。したがって、本システムは医療現場での意見を踏まえて改良を加えれば、OTC 医薬品や特定保健用食品の情報提供を促進するツールとしての利用が期待できる。一方、添加物データベースに関しては、有効性と安全性を考慮して後発医薬品を選択

するうえで添加物の違いが重要な事項となることから、添加物の違いを基に医薬品を選択することが可能な本システムは後発医薬品の使用促進に有用と思われる。

しかし今後の検討課題として、両システムともデータ更新の手法を確立していないことと、Microsoft Access を用いたスタンドアローン PC 上でのアプリケーションによる利用に限定されることを付記する。これらの課題を踏まえ、根拠に基づいた医薬品選択とリスク回避のためのより充実した医薬品情報を提供するために、今後の計画として OTC 医薬品添付文書の記載内容の完全なデータベース化、各種検索システムの Web データベース化を予定している。

4. 研究成果の発表

総説・著書等

(1) 小杉義幸

後発医薬品データベースを用いる薬剤選択支援
医薬ジャーナル, 45 (4), 1190-1198 (2009).

(2) 小杉義幸 (日本体育協会ドーピング・データベース作業班として)

薬剤師のためのドーピング防止ガイドブック (2009 年版) 日本薬剤師会

(3) 小杉義幸 (日本体育協会ドーピング・データベース作業班として)

JPN ドーピング・データベース (第 2 版) 日本体育協会 (2010 年 3 月発行)

国内学会発表

(1) 小杉義幸

薬剤選択支援を目的とした医薬品統合データベースの構築と利用
保健医療情報学国際共同会議広島 2009 (第 29 回医療情報学連合大会)、2009 年 11 月、
広島

(2) 榎村 諒, 小杉義幸

医薬品含有成分データベースを利用した医薬品添加物検索システムの開発
日本薬学会 第 130 年会, 2010 年 3 月, 岡山

(3) 大門拓実, 小杉義幸

特定保健用食品, 医療用医薬品相互作用検索システムの構築
日本薬学会 第 130 年会, 2010 年 3 月, 岡山

(4) 藤澤一磨, 小杉義幸

薬剤師及び登録販売者向け OTC 医薬品相互作用検索システムの開発
日本薬学会 第 130 年会, 2010 年 3 月, 岡山

癌化学療法の適正化に向けた患者個別の投与設計支援システムの構築

山田 安彦（臨床薬効解析学教室・教授）

1. 当初の研究目標

癌に対する化学療法において、多種多様なレジメン（プロトコル）が施行されているのが実情である。抗悪性腫瘍薬の適正使用に際しては、患者個別に煩雑なプロトコルをチェックし、それに適合しているか否かの鑑査が不可欠であり、この適正化に果たす薬剤師の役割は非常に大きい。しかし、一部のプロトコルにおいては、その設定の根拠としている国内外で実施されたデータが混在し、明確にされていないものもあり、それらの日本における外挿の妥当性について問題点が指摘されている。さらに、副作用発現時の用法・用量の変更など、抗悪性腫瘍薬の患者個別の投与設計に関しては、十分な検討が成されていない。

本研究では、こうした実情を背景に、協力医療機関における癌化学療法のプロトコルを収集し、特に各プロトコルにおいて認められる副作用に着目して評価を行う。さらに薬理学・薬物動態学に基づいた患者個別の用法・用量設定を可能とする投与設計支援システムの構築を目的とする。

2. 研究成果の概要

上記の観点から、抗悪性腫瘍薬施用時の副作用発現について、原因となる抗悪性腫瘍剤およびその治療薬などに着目した薬理学・薬物動態学的検討を行った。その成果の概要は以下のようなになる。

(1) 17 β -ステロイド脱水素酵素 *type7* 遺伝子の一塩基多型とリン酸エストラムスチンの副作用との関連性の検討

17 β -ステロイド脱水素酵素（HSD17B7）の遺伝子に関して、リン酸エストラムスチンの副作用における一塩基多型SNPの影響を検討した。SNPの周辺領域およびHSD17B7遺伝子の5'-上流領域を含むルシフェラーゼレポーター遺伝子をLNCaPとDU145細胞に導入し、ルシフェラーゼアッセイを行った。G対立遺伝子の存在は、HSD17B7遺伝子の5'-上流領域に由来する転写活動について、LNCaPとDU145細胞でそれぞれ270%と370%の増加をもたらした。またG対立遺伝子を含んでいるHSD17B7遺伝子の転写活性は、C対立遺伝子のそれよりも高かった。

(2) 5-HT₃ 受容体拮抗薬の制吐作用に関連する遺伝的要因の検討

5-HT₃ 受容体拮抗薬は、特異的かつ競合的に5-HT₃ 受容体に結合し、セロトニンの嘔吐中枢へのシグナル伝達を抑制することで制吐作用を発揮する。このうち5-HT_{3B} 受容体遺伝子における5'-上流領域において、5-HT₃ 受容体拮抗薬の薬効発現と関連性が示唆される遺伝子多型の報告がなされている。そこで、5-HT₃ 受容体拮抗薬の薬効発現と関連を有する遺伝子多型を網羅的に探索し、薬効の変動要因を検討した。日本人検体を対象としてSequence法を行い、5-HT_{3B} 受容体遺伝子5'-上流領域及びexon領域に存在する遺伝子多型を探索した。そして5'-上流領域における遺伝子多型に関してはルシフェラーゼアッセイ法を用いて機能解析を行った。また5-HT_{3C} 受

容体遺伝子5'–上流領域においても同様に遺伝子多型を探索し、exon領域に関しては報告されている遺伝子多型のアレル頻度を確認した。Sequence 法による遺伝子多型探索の結果、5-HT_{3B} 受容体遺伝子exon領域において、27373 A>C (Tyr129Ser)の遺伝子多型を確認した。また5-HT_{3B} 受容体遺伝子5'–上流領域において、-761 G>A、-381 T>C、-100/-102 AAG deletion の遺伝子多型を確認した。さらに5-HT_{3C} 受容体遺伝子活性に関して、上記3 種類の遺伝子多型を挿入したレポータープラスミドを作製しルシフェラーゼアッセイを行った結果、-761 A type 及び -100/-102 AAG deletion type の遺伝子多型は wild type よりも高い活性を示した。5-HT_{3C} 受容体遺伝子5'–上流領域の遺伝子多型探索を行った結果、-627 A>G、-288 T>A の遺伝子多型を確認した。

(3) 5-HT₃ 受容体拮抗薬の制吐効果における個体間相違に関する受容体結合占有理論に基づく解析

5-HT₃ 受容体拮抗薬の制吐効果における個体間相違について、薬物動態学的な影響を検討するため、受容体結合占有理論に基づいた解析を行った。本邦で発売されている5-HT₃ 受容体拮抗薬について、常用量を経口および静脈内投与した後の受容体結合占有率と制吐作用の個人間の違いについて解析した。経口投与後の5-HT₃ 受容体占有率の個人間の違いは0.6%から64.0%、静脈内投与後は0.6%から29.6%であった。一方、完全嘔吐抑制率の個人間の違いは、経口投与後で0.2%から16.1%、静脈内投与後で0.8%から52.5%であること、また薬物間で相違があることが明らかとなった。これらより、臨床効果の個人間の違いが、受容体結合占有率に基づいて評価できる可能性が示唆された。

(4) がん疼痛療法に用いる薬剤の効果に影響を及ぼす変動因子に関する検討

がん疼痛患者におけるフェンタニルパッチの使用において、既存のリザーバータイプ製剤 (Rパッチ) の体内薬物動態に影響を与える因子について検討を行った。Rパッチを使用したがん疼痛患者に対して貼付後24、48、72時間に血中濃度測定を行った際のデータを使用し、変動因子になり得る項目の調査を行った。得られたデータをもとに重回帰分析で変動因子の抽出を行い、腋下体温、Child-Pugh Score (CPS)、CYP3A4誘導薬併用の有無、総蛋白、年齢、および循環血液量を抽出した。これらを共変量として用い、非線形性薬物動態プログラムNonlinear Mixed Effect Model (NONMEM)により母集団薬物動態解析を行った結果、CPSおよびCYP3A4誘導薬併用の有無を組み込んだ血中濃度推移に関する母集団パラメータモデルを得た。Bootstrap法を用いた評価では89.7%の適合率があり、安定性の良いモデルであることが確認された。また同モデルによるシミュレーションで、肝機能正常者 (CPS Grade A) に比べ、Grade Bの場合は定常状態におけるAUCが1.36倍、Grade Cの場合は3.72倍になること、またCYP3A4誘導薬の併用時は非併用時に比べ、0.42倍になることを示した。

3. 研究評価及び今後の研究計画

本研究により、以下の点が明らかとなった。

(1)の検討の結果、G 対立遺伝子を含んでいる HSD17B7 遺伝子の転写活性は、C 対立

遺伝子より高かったことから、これらの違いがエストラムスチンの副作用である末梢浮腫の危険性に影響する因子のひとつとなる可能性が示唆された。

また、(2)の検討により、5-HT_{3B} 受容体遺伝子および 5-HT_{3C} 受容体遺伝子における複数の遺伝子多型の存在を明らかにすることができ、制吐作用に対して遺伝的要因が影響する可能性が示唆された。

(3)の検討により、5-HT₃ 受容体拮抗薬の制吐効果の個人差および薬物間の相違を受容体結合占有率に基づいて評価できる可能性が示唆され、癌化学療法時における副作用防止のための薬剤選択の際に有益な情報となりうると考えられた。

(4)の検討の結果、構築されたモデルは、多様な肝機能状態を有し、鎮痛補助薬としてフェニトインなど CYP3A4 誘導薬の使用頻度が高いがん疼痛患者において、フェンタニルパッチの用量設定を行う際に有用と考えられた。

今後は他の薬剤についても検討を行う予定である。

4. 研究成果の発表

原著論文

- (1) Ozeki T, Takeuchi M, Suzuki M, Kitamura T, Takayanagi R, Yokoyama H, Yamada Y.

Single nucleotide polymorphisms of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 7 gene: mechanism of estramustine-related adverse reactions?

Int J Urol. 16(10), 836-41 (2009).

- (2) Ayuhara H, Takayanagi R, Okuyama K, Yoshimoto K, Ozeki T, Yokoyama H, Yamada Y.

Receptor occupancy theory-based analysis of interindividual differences in antiemetic effects of 5-HT₃ receptor antagonists.

Int J Clin Oncol. 14(6), 518-24 (2009)

総説・著書等

該当なし

国際学会発表

該当なし

国内学会発表

- (1) 相馬敬史, 大関健志, 横山晴子, 高柳理早, 山田安彦

5-HT₃受容体拮抗薬の制吐効果に関連する遺伝的要因の解析

日本薬学会 第130年会, 2010年3月, 岡山

カペシタビンの緩和医療領域における有効性およびQOLに関する研究

畷崎 榮（医療実務薬学・教授）

1. 当初の研究目標

カペシタビンは転移性乳癌に用いられる薬剤であり、抗腫瘍効果による生存の延長のみならず、QOLの改善効果も期待される薬剤である。本共同研究ではこの点に着目し、カペシタビンの緩和医療への応用の可能性について検討する。

2. 研究成果の概要

我々は、予後3カ月と診断された転移性乳癌患者に、カペシタビンを600mg/dayのLow-doseで投与したところ、両側胸壁の転移性病変と胸水の消失等、顕著なQOLの改善を示した症例を経験した。著効を示した原因解明には、現在のところ遺伝子解析が最も有用な手段と考えられる。そこで、本症例の生体試料からCGHアレイを行い、カペシタビンに対する反応性の因子を検討した。その結果の概要は以下のようになる。

(1)症例の報告

低用量のカペシタビン投与が、患者のQOL改善に非常に有効であることを症例として呈示した。

(2)CGHアレイ

患者の皮膚転移した腫瘍組織と末梢血から得られたDNAを用い、CGHアレイを実施した。腫瘍部位で変化を観察したものから、末梢血でも同様の変化を示すもの、またはCNVなどの個人差を示すものを除外して判定した結果、癌部位の領域において以下の変化を確認した。

- ① Region11~17において、癌部位特異的な変化を認めた。
- ② Region14、15のように既に染色体異常として報告されているもの、CNVとして登録されているものがあり、実験の妥当性が裏付けられた。
- ③ カペシタビンの感受性に関わるものとしての検索は、今後、既知報告と照らし合わせ、*in vitro*の系で研究をする必要がある。

3. 研究評価及び今後の研究計画

低用量のカペシタビン投与が、患者のQOL改善に有効であることを論文として呈示した。また、同患者のCGHアレイ解析から、DNA異常をいくつかの領域で確認し、薬剤感受性の因子となる可能性を示唆した。今後、症例数を増やし患者のQOL改善に向けたカペシタビンの個別化治療の臨床研究を進める予定である。

4. 研究成果の発表

原著論文

- (1). Takashi Kawaguchi, Satoru Iwase, Hironori Takeuchi, Ayako Ikeda, Yujiro Kuroda, Naoko Sakata, Megumi Umeda, Kaori Kobara, Tadaharu Matsunaga,

Sakae Unezaki and Yoshinori Nagumo

Chemotherapy with low-dose capecitabine as palliative treatment in a patient with metastatic breast cancer: a case report.

Cases Journal 2009, 2:9081.