

平成20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	研究総括 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	准教授	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
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 准教授 講師	山田安彦 高柳理早 大関健志	癌化学療法に適正化に向けた患者個別の投与設計システムの構築
医療実務薬学	教授	畝崎 栄	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
経済学	准教授	蔵本喜久	医薬品の適正使用環境に関する研究
薬学実務実習教育 センター	教授 准教授	安藤利亮 井上みち子	社会資源としての薬局のあり方-薬剤師側の視点 と消費者側からの評価、薬物治療の適正使用状況の 評価

研究成果の概要

本プロジェクトが公開する添付文書 XML 検索表示システム、後発医薬品検索・選択支援システム、同種同効薬検索システム、医薬品含有成分データベース（DB）の更新作業を引き続き行うとともに、保有する含有成分データを利用して、医薬品中にドーピング禁止薬物が含まれるか否かを判定するドーピング禁止薬検索システムを開発した。また、小児領域の薬物治療を支援するため、すでに開発済みの医療用医薬品検索システムを利用して、全医薬品の小児への適応情報を抽出し、汎用される 5 種類の計算式を用いて成人量から小児用量を算出する小児薬適応検索・用量計算システムを開発した（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、そしてこれらの DB を有機的に関連させ、検索対象とされる医薬品をリスト表示および一覧表示する検索ウェブシステムを開発した。また、この統合的 DB に格納するため、違法ドラッグ DB と食物アレルギー DB を開

発した。同サイトには北海道を中心とする薬剤師研修会・セミナーなどの教育資源としての動画コンテンツが蓄積され、Medigateによる利用者の認証を経て、登録会員へ配信されている（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、循環器疾患の危険因子である脂質代謝異常をとりあげ、スタチンの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目的として、薬物療法の評価を行った。血清 LDL-コレステロール (LDL-C) 低下効果に明らかな差がある 2 種類のスタチンを用いて脂質異常症患者における多面的作用を検証し、スタチン投与によりヒトにおいてもコレステロールに依存しない多面的効果が現れること、そしてその程度はアトルバスタチンよりもプラバスタチンの方がより顕著であることを明かとした（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。

リン酸エストラムスチン (EMP) 投与時のセロトニン代謝物 5-HIAA の尿中排泄量と悪心・嘔吐の発現状況との関連性の解析から、EMP 投与によりセロトニンの一過的な上昇は起こり得るものの、悪心・嘔吐との関連性は低いことを明かとした。また、制吐作用をもつ 5-HT₃ 受容体拮抗薬の反応性の個人差に關与する 5-HT_{3B} 受容体遺伝子の遺伝子多型の探索から、5-HT_{3B} 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した（山田）。また、消化器癌を中心とするがん化学療法のプロトコルでは、患者個別治療の適正化へフィードバック可能な要因を調査した。血液透析施行消化器癌患者のイリノテカン塩酸塩 (CPT-11) およびその代謝物 (SN-38、SN-38G) の薬物体内動態について検討を行った結果、透析患者においても腎機能正常患者と同等の投与量を用いることが可能であることを明らかになった。この結果は、がん化学療法が困難とされる透析患者のがん治療の均てん化に寄与するものである（畝崎）。

さらに医薬品を取り巻く適正使用環境を調査することを目的として、一般市民の意識を医薬品購入時に参考にするもの、医薬品販売の規制緩和、薬害に対する社会的責任などの観点からアンケート調査した。こうした意識調査から現在の薬局薬剤師の役割を検証するとともに、今後の薬局・薬剤師による医薬品の適正使用への貢献について検討を行った（安藤利亮、井上みち子）。本計画では薬局の薬剤師と患者とのコミュニケーションを支援するツールとして月刊誌「まちアポ」を企画・作成し、今年度までに約 900 薬局で 13 万部を提供するに至っている。同雑誌を用いて、地域コミュニティにおける医薬品の適正使用を推進する薬局機能を紹介すると共に、薬局利用者による医薬品の適正使用の啓蒙を推進している（土橋 朗、岡崎光洋）。

脂質異常患者に対する薬物療法の評価およびデータベースの構築

森川 正子（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

医薬品の適正使用の検討のため、本年度は循環器疾患の危険因子の脂質代謝異常をとりあげ薬物療法の評価を行う。

脂質異常症は、血清 LDL-コレステロール (LDL-C) あるいはトリグリセリド (TG) の異常高値、あるいは HDL-コレステロール (HDL-C) の異常低値によって定義される脂質代謝異常であり、その治療目的は粥状動脈硬化に基づく心血管疾患の予防および治療にある。特に高 LDL-C 血症は動脈硬化の主要な危険因子であり、血清 LDL-C を低下させることは冠動脈イベントや脳卒中の発症リスクを低下させることに繋がること多くの大規模臨床試験によって明らかにされている。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) は、コレステロール生合成の阻害に基づく強力な LDL-C 低下作用により、高 LDL-C 血症の薬物治療において第一選択薬としてその地位を確立しており、心血管疾患に対するほとんど全ての介入試験において良好な成績を残している。また、LDL-C 低下作用だけでは説明し難いスタチンの作用、すなわちコレステロールに依存しない多面的作用 (pleiotropic effects) の存在が示唆されている。しかし、ヒトにおいて in vivo でスタチンの多面的作用を解析した研究は少なく、スタチン薬物間での直接的な比較検討はほとんどされていないのが実情である。

そこで本研究では、LDL-C 低下効果に明らかな差がある 2 種類のスタチンを用いて脂質異常症患者における多面的作用を検証し、さらにスタチン薬物間の相違について明らかにすることを目的とした。これらの検討によりスタチンの適正使用のためのエビデンスの構築、データベースの構築を行う。

2. 研究成果の概要

上記の観点から、脂質異常症患者におけるスタチン多面的作用に関する研究を行った。

日本医科大学多摩永山病院内科・循環器内科外来を受診した脂質異常症患者のうち、栄養士の指導のもとに食事療法を行った 35 名 (平均年齢 69.7 ± 10.0 歳、LDL-C 154.8 ± 26.0 mg/dL) を対象とし、任意にプラバスタチン 10 mg/day 投与群 (19 名) とアトルバスタチン 5 mg/day 投与群 (16 名) の 2 群に割り付け、8 週間の投与前後における血清パラメータを解析した。

【結果】

対象となった脂質異常症患者は、軽度肥満 ($BMI = 25.2 \pm 4.1$ kg/m²) で、高 LDL-C 血症を特徴とする脂質異常症であった。いずれのスタチンを用いても患者の血清脂質プロファイルは改善され。この時 TC および LDL-C の低下率は、プラバスタチンよりもアトルバスタチン投与群の方が 2 倍程度顕著であった。

多面的作用の指標のリポ蛋白結合性ホスホリパーゼ A2 (Lp-PLA2) はいずれのスタチンによっても有意に減少した ($P < 0.001$)。しかし、Lp-PLA2 と LDL-C の低下率の間に相関性は認められなかった。LDL-C の低下率で補正すると、アトルバスタチンよりもプラバ

スタチン投与群の方が Lp-PLA2 低下率が大きくなった ($P<0.05$)。

その他の多面的作用を酸化 LDL、ネオプテリン、高分子量アディポネクチンを用い検討をおこなったところ、酸化 LDL とネオプテリンも減少傾向を、アディポネクチンは増加傾向を示した。またその変化率は、プラバスタチン投与群の方が、変化率が大きい傾向にあった。またアトルバスタチン投与群で FPG の有意な上昇が確認された。

【結論】

プラバスタチンとアトルバスタチンは、LDL-C 低下作用に関してはアトルバスタチンの方が強力であるにも拘わらず、Lp-PLA2 などの低下効果に関しては両者の間で相違はなく、LDL-C と Lp-PLA2 の低下効果の間に関連性は認められなかった。しかも、LDL-C 改善に基づく間接的な影響を取り除くために LDL-C の低下率で補正すると、Lp-PLA2 などの低下率はむしろプラバスタチンの方が顕著であった。

以上の結果より、スタチン投与によりヒトにおいてもコレステロールに依存しない多面的効果が現れること、そしてその程度はアトルバスタチンよりもプラバスタチンの方がより顕著であることが示された。Lp-PLA2、酸化 LDL およびネオプテリンは酸化ストレスの指標として、また高分子量アディポネクチンは包括的な抗動脈硬化因子として取り上げたが、高 LDL-C 血症患者へのスタチン投与によっていずれも改善されることが示唆された。特に Lp-PLA2 は、比較的短い投与期間にも拘わらず明確な変化を検出できることから、スタチンの多面的作用を研究する上で有用な指標となることが期待される。

また一方、既報と一致して本研究においてもアトルバスタチン投与群で FPG の有意な上昇が確認された。メタボリックシンドロームのように複数の疾患が集積する病態に対して耐糖能の悪化や筋肉障害などの有害事象を回避しつつ安全で有効なスタチン療法を提供するために、多面的作用に関する詳細かつ正確な理解が必要になると考えられる。

3. 研究評価及び今後の研究計画

スタチンは、脂質異常症、動脈硬化性疾患（脳血管障害、虚血性心疾患、末梢循環障害など）の治療・予防のため広く用いられている。現在、スタチンの評価は、主に LDL-C 低下作用で行われている。しかし、本研究での検討の結果、スタチンはヒトにおいて多面的作用（抗酸化ストレス作用、包括的抗動脈硬化作用）があること、またこの多面的作用は LDL-C 低下との関連性が薬の種類により大きく異なることも確認された。またある種の薬では血糖値異常の危険性も再度確認された。これらは、脂質異常症治療薬、特にスタチン選択に際しては、各薬物の多面的作用を考慮して、患者背景に最も適した薬の選択が必要であること示唆している。

以上の結果は、動脈硬化性疾患の予防・治療のための薬物選択検討に有用な知見であると考えられる。今後さらに詳細な検討を行い、我が国における医薬品適正使用のためのエビデンスの構築、データベースの構築を行いたいと考えている。

4. 研究成果の公表

国内学会発表

- (1) 栗島 彬、山田 純司、森川 正子、中込 明裕、草間 芳樹、新 博次
脂質異常症患者におけるスタチン薬物間の多面的作用の相違に関する検討

日本薬学会第 129 年会 2009 年 3 月 京都

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。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ことから、それらの業務を支える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。一方、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。この傾向は薬局においても同様で、患者への情報提供・薬歴管理・会計業務・レセプト作成などを支援する調剤支援システムの導入が進み、薬局のコンピュータ内には膨大な量の調剤記録および薬歴が日々蓄積されている。薬局は複数の診療機関からの処方箋を扱うため、偏りのない薬物治療情報を比較的容易にデータベース化することが可能であり、統計的手法を用いてこれを解析すれば、現状の問題点や将来の動向等を広範囲に分析可能になるものと予想される。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、大学と薬局が協力して医療現場に役立つ医薬情報を収集もしくは新たに作成し、その情報をネットワーク上で全員が共有するための薬剤師支援システムの構築を目指してきた。ネットワーク構築の手段としては、双方向の情報交換を可能にするインターネットを利用し、大学の研究者と地域薬剤師を結ぶツールとして運用を開始している。また、日々作成・更新される新鮮な薬物治療や医薬品の情報を電子化した形でデータベース上に保管するとともに、今後、薬歴情報や医薬品情報を取り扱う上で必要と思われるツールとして、データベース、XML（構造化文書記述言語）とWeb（ホームページ）、統計解析などの基礎技術や薬剤師向けの教育を目的としたコンテンツ作成技術の蓄積も行ってきた。

その経緯を踏まえて今期は、医薬品データベースの逐次更新に加えて、保有する含有成分データを利用して、医薬品中にドーピング禁止薬物が含まれるか否かを判定する検索システムの開発を検討した。また、小児領域の薬物治療を支援する機能として、小児適応情報表示機能および小児薬用量の計算機能の追加を検討した。

2. 研究成果の概要

今期（昨年度）は、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うとともに、薬剤師や医師が患者に最適な医薬品を提供する業務を支援する薬剤選択支援システムの開発を目的として、以下の各種データベースの構築を行い、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) 医薬品データベースの更新

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および後発医薬品データベース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（MEDIS-DC、毎月ダウンロード）
- 診療報酬情報提供サービス（厚労省、毎月ダウンロード）
- 添付文書 SGML データ（医薬品医療機器総合機構、毎日ダウンロード）

Web 公開している統合医薬品データベース検索システムの収録件数は以下の通りである。なお、製品数は医薬品個別コード（YJ コード）でカウントした。

添付文書 XML 検索表示システム

添付文書枚数：12,885 件、製品数：15,356 件（2008 年 6 月現在）

添付文書枚数：12,848 件、製品数：15,614 件（2008 年 9 月現在）

添付文書枚数：13,247 件、製品数：16,076 件（2009 年 1 月現在）

添付文書枚数：13,287 件、製品数：16,121 件（2009 年 3 月現在）

後発医薬品検索・選択支援システム

全製品数：16,156 件、後発品指定製品数：7,293 件（2008 年 6 月現在）

全製品数：16,620 件、後発品指定製品数：7,558 件（2008 年 9 月現在）

全製品数：16,938 件、後発品指定製品数：7,765 件（2008 年 12 月現在）

全製品数：17,398 件、後発品指定製品数：7,971 件（2009 年 3 月現在）

同種同効薬検索システム（2009 年 3 月現在）

製品数（累積）：19,913 件、一般名：2,311 件、最小分類数：1,199 種類

医薬品含有成分データベース

医療用医薬品（2009 年 2 月版 JAMES のデータを使用）

製品数：18,838 件、成分名：2,860 件、成分基本名：2,351 件

一般用医薬品（2008年10月版 JAPIC 一般用医薬品集のデータを使用）

製品数：12,079件、成分名：1,953件、成分基本名：1,418件

(2) ドーピング禁止薬検索システム

世界アンチ・ドーピング機構（WADA）が毎年改訂する「禁止薬物リスト」の2009年版を用いて、医薬品に使用される禁止成分のリストを作成した。WADAは医薬品についてその使用法により除外措置を設けているので、禁止成分リストにも禁止される剤形や投与経路情報も付与した。これを運用中の医薬品含有成分データベースの成分データと照合して、一致する成分が含まれている薬剤に禁止フラグを書き込むとともに、若干の解説も加えた。また、WADAはすべての薬剤の静脈内注入を禁止行為に指定しているため、注射薬については全添付文書を調査して、用法に「静脈内投与」などの記載のある4,116製品については含有成分にかかわらず禁止薬とした。この手法を一般用医薬品にも拡張して集計したところ、全医薬品30,917製品のうち10,018製品が禁止薬と判定された。この結果をもとにマスターテーブルを作成し、XML形式に加工してからWeb検索システムに搭載することで、インターネット上からも検索が可能となった。なお、判定結果の検証を日本体育協会のアンチ・ドーピング部会ドーピングデータベース作業班のメンバーに依頼している。

(3) 小児薬適応検索・用量計算システム

本プロジェクトが運用している添付文書データベースへの要望として、患者の特性に対応した検索および表示機能の充実が求められている。特に小児、高齢者、妊婦、肝機能や腎機能の異常などの患者への配慮は適正な薬物治療を実践する上で重要である。そこで今回は、小児領域で汎用される医薬品の小児への適応の有無を表示する機能と小児薬用量の計算機能を実現するために、データベース管理ソフトであるAccessのVBAを使用したアプリケーションの構築を検討した。すでに開発済みの医療用医薬品検索システムを利用して、全医薬品の小児への適応情報を抽出し、小児に関する用法・用量などの記載がある薬剤5,595品目に小児適応フラグを付与するとともに、成人量の最大量と最小量を数値化して保存した。また、汎用される5種類の計算式を用いて成人量から小児用量を算出する機能を付与した。これにより、添付文書を参照することなしに小児適応が判定でき、年齢、身長、体重を入力すれば、表示される成人量を元に小児薬用量を瞬時に計算できるようになった。小児領域にあまり経験のない医師や薬剤師が利用すれば医療事故防止に寄与し、処方や監査を行う際の業務の効率化の手助けになるものと思われる。

3. 研究評価及び今後の研究計画

本プロジェクトがこれまでに構築したデータベースには、大きく分けると処方箋データベースと医薬品データベースの二種類がある。処方箋データベースとは違って医薬品データベースは逐次更新型のデータベースであり、更新作業が重要となる。その手段として、これまで主にテキストエディタ（EMエディタ）の高速なテキスト処理機能とデータベース管理ソフト（Access）の柔軟なアプリケーション作成機能を組み合わせて

データ加工の高速化と自動化の手法を確立し、更新作業の効率化を図ってきた。その結果、添付文書データベースを中心に3種類のサブシステムからなる統合医薬品データベースをインターネット上に構築することができ、かつ安定的に運用が可能となっている。今回はこれに加えて、ドーピング禁止薬検索システムを組み込むことで、薬剤師業務の中でも比較的新しいスポーツ領域で活躍する薬剤師を支援する仕組みを構築することができた。ドーピング防止への関心が高まる中、いわゆる「うっかりドーピング」を防止するために一般用医薬品（OTC）への対応にも重点を置いた。また、医療用医薬品については、それを処方する医師、あるいは処方変更を助言する薬剤師の業務を支援するために、代替薬を提示する機能としての類似薬（同種同効薬）検索機能との連携を強化した。この機能を活用すればスポーツ競技者への適正な薬物治療の推進とドーピング検査への不安解消に繋がると考えている。

小児薬適応検索・用量計算システムについては、小児領域の薬物治療に経験の浅い医療機関はもちろん、これを専門領域とする医療機関でもその必要性が高いと言われているものである。しかし、添付文書がSGMLで規格化された現在でも、効率よくしかも正確に適応情報を抽出することは難しく、添付文書記述方式の更なる改善が望まれてもいる。小児に限らず、患者の特性に対応した検索および表示機能の充実が求められていることから、どのような記述が適当かも検討したので将来のコード化への第一歩にもなると思われる。どのようなシステムでもデータの信頼性の確保が利用普及の前提となる。本システムはスタンドアロン型のアプリケーションながらインターネット上の添付文書へのリンクは可能なので、最終的に添付文書を確認させることで信頼性と安全性を担保している。利用条件としてAccessのインストールが必須となるが、多くの施設で利用してもらうためにはCD-ROMによるAccessのランタイム版を含めた形式での配布が便利かもしれない。現状では、小児適応と用量のデータを更新する作業が自動化できないため、迅速な更新作業は困難であるが、類似のデータを作成している企業もあるので入手した後の簡単な加工で更新は可能と思われる。今後は、要望の多いWebシステムへの組み込みも考えている。

今後の取り組みとしては、データ収集の範囲を医薬品に限定せず、食品や化成品にも広げていきたいと考えている。また、わが国の急速な国際化の動きにも対応できるように、基本情報だけでも完全な英語化を行う予定である。国内で収集された医療情報が世界で活用されるためにも、医薬品情報の英語化が重要と考えている。

4. 研究成果の発表

国内学会発表

(1) 小杉義幸，田中征義，寺澤孝明

医薬品成分データベースを活用したドーピング禁止薬物検索システムの開発およびデータ更新のシステム化の検討

第18回日本医療薬学会，2008年9月，札幌

(2) 小杉義幸

薬学導入教育における情報収集およびデータベース作成技能向上の試み

－医薬品情報活用支援サイト「くすりの泉」の利用－

日本薬学会第129年会，2009年3月，京都

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）

高柳 理早（臨床薬効解析学教室・准教授）

大関 健志（臨床薬効解析学教室・講師）

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ようになる。

(1) リン酸エストラムスチン（EMP）投与時のセロトニン代謝物 5-HIAA の尿中排泄量と悪心・嘔吐の発現状況との関連性の解析

多くの抗悪性腫瘍薬において認められる副作用である悪心、嘔吐の原因の 1 つであるセロトニンについて、尿中に認められる代謝物である 5-HIAA 量と悪心、嘔吐の発現状況との関連性を検討することにより、副作用発現の指標としての有用性を評価することを目的とし、前立腺癌治療薬である EMP 投与患者における尿中 5-HIAA 濃度および悪心・嘔吐の発現状況を検討した。

まず健常成人 5 名およびコントロール患者（前立腺癌患者のうち、EMP が投与されていない患者）7 名の尿中 5-HIAA/クレアチニン（Cre）値の推移を定量したところ、いずれの検体においても、基準値（0.4-3.5 $\mu\text{g}/\text{mg} \cdot \text{Cre}$ ）内を推移していた。ついで、EMP 投与患者 10 名の尿中 5-HIAA/Cre 値の 24 時間推移を検討したところ、患者によっては EMP 投与後に一過性の 5-HIAA 値の上昇を示した例もみられ、7-15 時の間は平均値において基準値を上回っていた。しかし、全ての患者において嘔吐は認められなかった。一方、総 5-HIAA/Cre 値は、コントロール群と比べ EMP 投与群において有意に高値を示した（ $P < 0.05$ 、unpaired *t*-test）。

(2) 5-HT₃ 受容体拮抗薬の反応性の個人差に關与する 5-HT_{3B} 受容体遺伝子の遺伝子多型の探索

5-HT_{3B} 受容体遺伝子 5'-上流領域に存在する -102/-100 AAG deletion 多型と、5-HT₃受容体拮抗薬の薬効発現との關連性が報告されている。そこで 5-HT_{3B}受容体遺伝子において、健常成人を対象として遺伝子多型の頻度解析を行った。

検討した検体において、同遺伝子 5'-上流領域における遺伝子多型の探索を行ったところ、2ヶ所の新規の遺伝子多型 (-761G/A、-381T/C) および -102/-100 AAG deletion が認められた。既報告と比べて、-102/-100 deletion allele の存在頻度 (deletion allele 頻度: 0.40) は高値を示した。また、全 exon 領域における多型を探索したところ、1ヶ所のアミノ酸置換を伴う遺伝子多型 (既報告) が認められた。既報告と比べて C allele の存在頻度 (C allele 頻度: 0.10) は低値を示した。

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、EMP 投与により、セロトニンの一過的な上昇は起こり得るものの、悪心・嘔吐との關連性は低いことが明らかとなった。したがって、EMP においては、尿中 5-HIAA 量は副作用である悪心・嘔吐発現の指標とはなり得ないと考えられた。

また、(2)の検討により、5-HT_{3B} 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した。今後は、同定した多型の機能解析を行うことで、5-HT_{3B} 受容体を介した 5-HT₃ 受容体拮抗薬の反応性への影響を明らかにしていきたい。

4. 研究成果の発表

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受容体拮抗薬の薬効発現に關連する遺伝的要因の解析

日本薬学会第 129 年会，2009 年 3 月，京都

癌化学療法に適正化に向けた患者個別の投与設計支援システムと医薬品の適正使用を目的とするデータベースの構築

畝崎 榮（医療実務薬学教室・教授）

1. 当初の研究目標

がん化学療法のプロトコルを収集しプロトコルの根拠となる文献情報へのアクセス、及び関連プロトコルと比較が可能なデータベースを作成しプロトコルの評価を行う。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を構築する。

20年度は昨年度に引き続き消化器癌のがん化学療法のプロトコルを収集し、患者個別治療の適正化へフィードバック可能な要因を調査する。今年度は、透析を施行している慢性腎不全患者における抗悪性腫瘍薬イリノテカンの体内動態を調査し、臨床効果、副作用との関連性を通して、透析患者に対するイリノテカンの有効性および安全性を明らかにする。

2. 研究成果の概要

透析施行患者におけるイリノテカン塩酸塩水和物（CPT-11）の体内動態および安全性については明らかにされていない。そこで維持透析施行消化器癌患者の CPT-11 の体内動態および有害事象について検討した。

血液透析施行消化器癌患者 14 例および、対象群として腎機能正常消化器癌患者 10 例を対象とし、投与量 50、60、70mg/kg（漸次増量）における CPT-11、SN-38（活性代謝物）およびその代謝物である SN-38G（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度を投与終了時（0）、投与 1、12、24、36、48、72 時間後に測定し、両群で投与量毎の AUC、Kel、 $t_{1/2}$ 、Cmax の平均体内パラメータを算出し比較解析した。

CPT-11、SN-38 の AUC は透析群と対照群間で同等であったが、SN-38G は透析群で有意に高かった（ $P < 0.01$ ）。白血球減少（grade1~4）は透析群で 14 例中 10 例と対照群の 10 例中 6 例と比較して差は認められなかった。透析患者では SN-38G の腎からの排泄が低下し、AUC が上昇したと考えられた。しかし、活性体である SN-38 濃度の上昇は認められず、SN-38G は腸肝循環されることなく胆汁から排泄されたため、副作用に差がなかったと考えられた。透析患者における活性体 SN-38 の体内動態は腎機能正常患者と同等であり、薬物動態学的に同等の投与量での投与が可能であることが示唆された。

3. 研究評価及び今後の研究計画

消化器癌を中心とするがん化学療法のプロトコルを収集し、患者個別治療の適正化へフィードバック可能な要因を調査した。今年度は、血液透析施行消化器癌患者のイリノテカン塩酸塩（CPT-11）およびその代謝物（SN-38、SN-38G）の薬物体内動態について検討を行い、透析患者においても腎機能正常患者と同等の投与量を用いることが可能であることを明らかにした。この結果は、がん化学療法が困難とされる透析

患者のがん治療の均てん化に寄与するものと評価される。今後はさらに汎用されるレジメンまたは個別の抗がん剤について、その安全性と有効性について検討を加える予定である。

4. 研究成果の発表

国内学会発表

- (1) 竹内裕紀、葦沢龍人、横山卓剛、木原 優、平良眞一郎、今野 理、城島嘉麿、赤司勲、濱耕一郎、中村有紀、岩本整、平野俊彦、長尾桓、畝崎榮
血液透析施行消化器癌患者のイリノテカン塩酸塩（CPT-11）およびその代謝物（SN-38、SN-38G）の薬物体内動態の検討
日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月、京都

社会資源としての薬局のあり方—

薬剤師側の視点と消費者側からの評価、薬物治療の適正使用状況の評価

安藤 利亮（薬学実務実習教育センター・教授）

井上みち子（薬学実務実習教育センター・准教授）

1. 当初の研究目標

調剤薬に対する薬剤師の関わりについて、医療受益者側の意識調査をおこない、現在の薬局薬剤師について検証するとともに、今後の薬局・薬剤師による医薬品の適正使用への貢献について検討を行う。さらに、現在、政策として推進されている後発医薬品の使用についても調査を行い、今後の後発医薬品使用拡大における問題点について検討を加える。

2. 研究成果の概要

本学周辺の地域住民を対象に、医薬品購入に関する一般市民の意識のアンケート調査を行った。

対象地域：八王子市(南陽台、堀之内、絹ヶ丘、越野)、多摩市(松が谷、多摩ニュータウン)、日野市(多摩平、平山)地区。

1) アンケート方法:医薬品、薬剤師、薬学教育に関するアンケートを戸別配布(ポストイン)した。回答の回収は郵便法によった。アンケート配布枚数は 2000 枚、回収枚数は 420 枚(男性 135、女性 232、不明 53)で、回答率は 21%であった。

2) アンケート結果

a 医薬品購入時に参考にするもの:一般用医薬品購入時に参考にするものとして一番多かったものは「薬剤師の話」44%であり、「薬箱の薬の説明」31.9%、「TV・新聞・雑誌のCM」30.2%であり、「薬剤師以外の店員の説明」としたものは 20.2%であった(複数回答)。このことから、約半数の一般市民は、OTC の購入に際しても、口頭での説明、それも店員ではなく、薬剤師による説明を求めていることが明らかとなった。また、OTC 購入場所の回答では、ドラッグストア 68.6%、薬局 51.7%であったことから、たとえドラッグストアであっても、薬剤師からの説明の方が店員の説明よりも望ましいと考えているものと思われる。

b 薬販売の規制緩和について:薬販売の規制緩和(薬局やドラッグストア以外でも薬が買えるようにする)についての問いに対する回答では、肯定的回答としては、「いつでも買えるのでよい」49.3%、「どこでも買えるのでよい」46%、「安く買えるのでよい」44.5%の回答があった。否定的回答としては、「安易に薬を使用する人が増える」66.2%、「事故が起こるのではないかと不安」65.2%、「誰が責任を取ってくれるかと不安」61.4%があがった。これらのことから、一般市民は薬販売の規制緩和を冷静に評価していることが伺われる。

c. 薬害に対する社会的責任:「薬害の責任は誰にあるか」という問いに対する回答では、製薬会社、国、医師、薬剤師の順という順番で多かった。このことから、一般市民は、薬剤師も薬害防止に大きな役割を果たすべきであると考えていることが明らかとなった。

3. 研究評価及び今後の研究計画

以上の事から、今回の薬事法改正の主眼である医薬品の規制緩和について、少なくとも

本学の周辺に居住する住民は、肯定的な受け止め方をしている訳ではないことが明らかとなった。登録販売士制度が導入され、薬剤師の役割がより限定・明確化されたことで今後、一般市民の意識がどのように変化していくのか、非常に興味深いものがある。

4. 研究成果の発表

国内学会発表

日本薬学会第 130 年会、2010 年 3 月 発表予定