

分担研究報告書

臨床薬物動態の母集団解析によるモデルの構築とその検証

分担研究者 谷川原 祐介 慶應義塾大学 医学部 教授・薬剤部長

研究要旨

母集団薬物動態解析法を応用し、新規抗がん剤 KRN5500 の臨床第 I 相試験成績から、用法、用量と血中濃度一時間推移の関係を説明する母集団薬物動態モデルを構築した。さらに、そのモデルの信頼性をブートストラップ法で検証した。

A. 研究目的

母集団薬物動態解析は、患者を対象とした臨床試験における薬物動態をモデル化するのに有用であり、薬物の体内挙動に影響を及ぼす変動因子を見出すために利用できる。

母集団薬物動態モデルは、適用患者群における薬物動態を予測するために用いることから、その信頼性を検証することが重要である。

ヌクレシド抗生物質スピカマイシンの新規誘導体である KRN5500 は、スピカマイシン誘導体の中で、ヒト腫瘍の異種移植モデルに対する最も強い活性と最も高い治療指数を示し、現在、日本およびアメリカにおいて臨床開発中である。本研究では、KRN5500 の血中濃度一時間推移を記述する母集団薬物動態モデルを構築することを目的とした。モデルの検証はブートストラップ法を用いて行った。

B. 研究方法

臨床第 I 相試験に登録された 18 人の患者から得られたデータを NONMEN (nonlinear mixed effect model) プログラムを用いて解析した。

対象患者の内訳は、10 人が大腸がん、他は胃がん (4 人)、肺がん (3 人)、膀胱がん (1 人) であった。すべての患者に十分な説明を行い、文書による同意を得た。これらの患者には 3~21mg/m² の KRN5500 を 2 時間かけて点滴を行い、各患者から、投与開始から 50 時間後まで 16 点の血中濃度データが得られた。

データ解析により段階的にモデルを構築し、得られた母集団薬物動態モデルはブートストラップ・再サンプリング法を用いて評価した。

C. 研究結果

得られた血中濃度一時間推移から様々なモデルのパラメータを推定した。個人間誤差モデルは additive と CCV それぞれ単独のモデルより、両者の複合モデルの方が個人間誤差をよく説明できることがわかった。複合誤差モデルを用いた 2-及び 3-コンパートメントモデルが低い AIC 値をとり、モデル式の最適さが示された。この 2 つのモデルの density plot から 2-コンパートメントモデルが適切であり、次の段階の母集団モデルとして使用した。

母集団モデルは GAM 解析の結果を基礎として NONMEN プログラムを用いて構築した。性差と P S は V1 を予測するための変数である事がわかったので、その変数を回帰モデルに当てはめた。ここで V1 は中心コンパートメントの典型的な母集団の分布容積である。このモデルに 200 データセットを繰り返しあてはめ、各パラメータを算出した。

最終的に構築されたモデルの安定性を検証した結果、オリジナル・データセットから得られたパラメータと 200 データセットから算出された平均パラメータの差は 15%以内であった。

D. 考察

母集団薬物動態解析は、各薬物動態パラメータと重要な変動因子との間の定量的な相関関係を知る上で有用であり、新薬の開発過程において引き続き行われる臨床試験の方向性を示し得る。母集団薬物動態解析から得られた結果の信頼性はモデル化の手法に依存する。したがって母集団薬物動態モデルを検証することは重要である。検証の方法としては、

既に開発したモデルを新規のデータに適用する external validation と、データの分割と再抽出により行われる internal validation があり、解析の目的により選択されるが、internal validation のひとつであるブートストラップ法は、母集団モデルの信頼性を評価する上で極めて有用となり得る。

本研究の目的は KRN5500 の血中濃度一時間推移を記述し、引き続き行われる臨床試験において限られたサンプリングスケジュールを計画および実行するための母集団薬物動態モデルを構築することであった。少数で比較的一様な母集団を基本として薬物動態モデルを構築するのは限界があるので、変動因子間の相関や KRN5500 の薬物動態パラメータをより大きな母集団で研究することが必要である。

KRN5500 が低分子量であることからわかるように V1 値は小さかった。さらに本研究の結果から血漿が V1 の 50-60% を占めていることが示された。女性の体重に対する脂肪の割合は、一般に男性より高いので、体重に対する総血流量は女性の方が低い。この総血流量の差が V1 の性差に関連していると考えられる。

本研究で構築されたモデルは 200 のデータセットによくあてはまり、算出されたパラメータはオリジナルデータのパラメータとよく一致していた。このことは、構築されたモデルが安定していることを示している。

E. 結論

臨床第 I 相試験から得られた KRN5500 の血中濃度一時間推移は、本研究で構築された母集団薬物動態モデルにより、よく説明できた。ブートストラップ法により検証した結果、そのモデルの安定性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) T.Kita, Y.Tanigawara, N.Aoyama, T.Hohda, Y.Saijoh, F.Komada, T.Sakaeda, K.Okumura, T.Sakai, and M.Kasuga, CYP2C19 genotype related effect of omeprazole on intragastric pH and antimicrobial stability, Pharm.Res., in press.
- 2) T.Sakai, N.Aoyama, T.Kita, T.Sakaeda, K.Nishiguchi, Y.Nishitora, T.Hohda, D.Shirasaka, T.Tamura, Y.Tanigawara, M.Kasuga, and K.Okumura, CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects, Pharm.Res., in press.

- 3) T.Kita, Y.Tanigawara, S.Chikazawa, H.Hatanaka, T.Sakaeda, F.Komada, S.Iwakawa, and K.Okumura, N-Acetyltransferase2 genotype correlated with isoniazid acetylation in Japanese tuberculous patients, Biol.Pharm.Bull., 24(5) in press.
- 4) Hiroataka Takama, Hideji Tanaka, Tomohiro Sudo, Tomohide Tamura, Yusuke Tanigawara, Population pharmacokinetic modeling and model validation of a spicamycin derivative, KRN5500, in phase 1 study, Cancer Chemotherapy and Pharmacology, in press.
- 5) K.Takara, Y.Tanigawara, F.Komada, K.Nishiguchi, T.Sakaeda, and K.Okumura, Nicardipine and itraconazole inhibited transcellular transport of digoxin, Pharm. Pharmacol. Commun., 6, 167-171 (2000).
- 6) T.Nakamura, M.Kakumoto, K.Yamashita, K.Takara, Y.Tanigawara, T.Sakaeda, and K.Okumura, Factors influencing the prediction of steady state concentrations of digoxin, Biol. Pharm. Bull., in press.
- 7) N.Ohmoto, Y.Tanigawara, M.Kakumoto, J.Funakoshi, K.Takara, T.Nakamura, T.Sakaeda, M.Hirai, and K.Okumura, Interaction of digoxin with antihypertensive drugs, Jpn. J. Ther. Drug Monit., in press.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

シンポジウム

「医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割」

シンポジウム

医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割

講演要旨集

シンポジウム
医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割

日 時 : 平成 13 年 1 月 27 日 (土) 17:30~20:30
~28 日 (日) 9:00~16:00

参加費 : 無料

プログラム

1 月 27 日

17:30 開会の辞

厚生労働省医薬局安全対策課 黒川 達夫 課長

平成 12 年度厚生科学研究補助金 (医薬安全総合研究事業)

「医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割」研究班 主任研究者 鍋島 俊隆

17:40 外国への日本人研究者派遣事業の成果報告

(1) 米国における臨床薬剤師教育

座長: 愛知医科大学附属病院 岡田 啓 三重大学医学部附属病院 小島 康生

「UCSF における in vitro 薬物相互作用スクリーニングシステムに関する研究および Clinical Pharmacy 教官との交流」 島根医科大学医学部附属病院薬剤部 一川 暢宏

「米国 Samford 大学 (薬学部) における医療薬学実践教育」

岡山大学医学部附属病院薬剤部 谷口 律子

「ノースカロライナ州における臨床薬剤師の養成」

東北大学医学部附属病院薬剤部 菱沼 隆則

18:55 休憩

19:10

(2) 米国におけるファーマシューティカルケア

座長: 九州大学医学部附属病院 大石 了三 鹿児島大学医学部附属病院 山田 勝士

「米国薬剤師のファーマシューティカルケア業務と薬剤経済学的関与」

東北大学医学部附属病院薬剤部 富岡 佳久

「薬剤師が行うファーマシューティカルケアクリニック」

名古屋大学医学部附属病院薬剤部 長谷川 雅哉

20:00

(3) 米国における臨床試験

「米国 (ヴァンダービルト大学メディカルセンター) における臨床試験の実施体制」

名古屋大学医学部附属病院薬剤部 葛谷 孝文

1 月 28 日

9:10 シンポジウム I: 日米臨床薬剤師の現状と相違 (日本の病院薬剤師の問題および将来の役割)

座長: 慶應義塾大学病院 谷川原 祐介 順天堂大学医学部附属順天堂医院 西谷 篤彦

(1) 「外国人薬剤師招聘による薬剤管理指導業務の改善」三重大学医学部附属病院薬剤部 向原 里佳

(2) 「招聘外国人研究者が若手病院薬剤師に与えたインパクト」

島根医科大学医学部附属病院薬剤部 岩本 喜久生

(3) 「患者志向業務と臨床研究の一層の推進に向けて - アメリカ病院薬剤師招聘の成果 - 」

東北大学医学部附属病院薬剤部 中村 仁

(4) 「外国人薬剤師との交流で得られたもの：Pharmaceutical care と病院薬剤師の役割」

慶應義塾大学病院薬剤部 谷川原 祐介

(5) 「これからのチーム医療：ファミリーメディスン部における臨床薬剤師」

愛知医科大学附属病院薬剤部 岡田 啓

10:25 休憩

10:35 シンポジウム II：チーム医療への参画および確立

座長：北海道大学医学部附属病院 宮崎 勝巳 旭川医科大学附属病院 松原 和夫

(1) 「病棟業務における専任薬剤師の役割」名古屋大学医学部附属病院薬剤部 山本 雅人

(2) 「腎臓内科病棟におけるチーム医療」名古屋市立大学病院薬剤部 大橋 千草

(3) 「精神科神経科領域における病院薬剤師の役割」

島根医科大学医学部附属病院薬剤部 直良 浩司

(4) 「外科病棟における薬剤管理指導業務」九州大学医学部附属病院薬剤部 千堂 年昭

11:35 シンポジウム III：薬剤管理指導業務の新しい試み

座長：東北大学医学部附属病院 水柿 道直 広島大学医学部附属病院 木平 健治

(1) 「外来患者に対するワーファリン服薬指導の開始」名古屋大学医学部附属病院薬剤部 玉置 紀子

(2) 「癌疼痛緩和ケアにおけるモルヒネの使用マニュアル作成」

神戸大学医学部附属病院薬剤部 大石 美恵

(3) 「入院患者服薬指導時における患者不安等の解消」北海道大学医学部附属病院薬剤部 沖 洋充

12:20 お昼の休憩

13:20 特別講演 I 座長：島根医科大学医学部附属病院 岩本 喜久生

“Advances in the Treatment of Chronic Heart Failure: Systolic Dysfunction”

Paula A. Thompson, Pharm.D., McWhorter School of Pharmacy, Samford University

14:20 休憩

14:30 特別講演 II 座長：名古屋大学医学部附属病院 鍋島 俊隆

“Drug-Nutrient Interactions in Critically-Ill Patients Receiving Specialized Nutrition Support” Gordon S. Sacks, PharmD, University of Mississippi

15:30 総合討論

15:50 閉会の辞 日本病院薬剤師会 会長 全田 浩 先生

場 所：名古屋国際会議場レセプションホール

〒456-0036 名古屋市熱田区熱田西町 1-1 TEL：052-683-7711

名古屋駅より地下鉄桜通線「久屋大通」のりかえ名城線日比野駅下車 1 番出口

または西高蔵駅下車 2 番出口から徒歩 5 分

主 催：平成 12 年度厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

「医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割」研究班 主任研究者

名古屋大学大学院医学研究科医療薬学・医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長 鍋島 俊隆

平成 12 年度厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究推進事業）

財団法人日本公定書協会 会長 寺尾 允男

共 催 日本病院薬剤師会

後 援：日本医療薬学会 日本薬学会東海支部 愛知県病院薬剤師会 岐阜県病院薬剤師会

静岡県病院薬剤師会 三重県病院薬剤師会

連絡先：〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町 65 名古屋大学医学部附属病院薬剤部

鍋島 俊隆 TEL：052-744-2674 FAX：052-744-2979

*（財）日本薬剤師研修センターの集合研修単位(6 単位)が認定されます。

シンポジウム「医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割」を開催するにあたって

名古屋大学大学院医学研究科医療薬学・医学部附属病院薬剤部
研究班班長 鍋島 俊隆

厚生科学研究費補助金医薬安全総合研究事業「医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割」研究班は日本の病院における Pharmaceutical Care の向上と病院薬剤師の業務を遂行する上で手本となるべき国公私立大学附属病院薬剤部の形成を目指して3年計画で平成10年度にスタートしました。

医薬品の適正使用に積極的に関与し、患者へより良い Pharmaceutical Care を提供することは、病院薬剤師に課せられた使命であります。このことはわが国の病院薬剤師には既に十分に認識されていますが、実際の臨床活動においては、未だその実践が十分で無いのが現状です。この原因の一つには、手本となるべき臨床業務を実践している基幹病院薬剤部が少ないことが考えられます。そこで本研究では次の2つの目標について行うこととしました。1) 医薬品の適正使用と Pharmaceutical Care に関する医療先進国から臨床薬剤師や医療薬学担当教官を招聘し、国内の基幹病院において実務や情報提供のあり方について指導を受けるとともに、日本の若手病院薬剤師を臨床実務、医療薬学研修のために米国へ派遣することにより、わが国において病院薬剤師の Pharmaceutical Care 業務遂行の上で手本となるべき国公私立大学附属病院薬剤部の形成を目指す。さらに2) 患者の QOL を向上させ、医薬品の適正使用を計るために、医薬品の副作用対策、発現機序、医薬品の吸収・排泄機構および相互作用に関する基礎研究を行う。

本年度は最終年度となりますので現在までのこの事業における成果を報告するシンポジウムを企画しました。第一日目には海外で研修を受けた若手薬剤師が何を学び、帰国してから何を始めたのか？第二日目には招聘臨床薬剤師や医療薬学教官が来たことにより明らかとなった日米の相違、われわれが臨床業務に与えたインパクト、彼らの指導によりわれわれの臨床業務をどのように改善、向上させたか？彼らから何を学びどのような新規臨床業務を始めたか？などを紹介していただきます。討論に積極的に参加していただき、今後の日本における病院薬剤師の医薬品の適正使用における役割を考え、もし印象を受けられたことがありましたら、各病院にお帰りになられましてから一つでも実行していただけますと幸いです。またさらに詳しく討論されたい先生方は遠慮なく演者の先生方の病院を訪問していただき Pharmaceutical Care 業務の研修をしていただきたくお願い申し上げます。この会が医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割を考え、確立するための一里塚になれば班員一同この上なき喜びであります。

最後にこの班研究をご援助賜りました厚生省、財団法人公定書協会、ご後援をいただきました日本病院薬剤師会、各県病院薬剤師会、日本薬学会各支部、この班研究遂行に当たりご協力いただきました日本病院薬剤師会国際交流委員会の各委員の先生に深謝致します。

(2000.12.18.)

平成 10～12 年度厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
「医薬品の適正使用における病院薬剤師の役割」研究班 および
財団法人日本公定書協会 平成 10～12 年度厚生科学研究費補助金
（医薬安全総合研究推進事業）による 3 カ年の成果

平成 10 年度厚生科学研究補助金医薬安全総合研究推進事業
＜外国人研究者招聘事業＞

Dr. Mary Wun-Len Lee, Chicago Coll. of Pharmacy, Midwestern University

来日期間：平成 11 年 1 月 3 日～1 月 16 日

Dr. John Bernard Coleman, Loyola Univ. Medical Center, Dept. of Pharmacy and Clinical Nutrition

来日期間：平成 11 年 1 月 5 日～1 月 16 日

訪問先：九州大学、長崎大学、広島大学、島根医科大学附属病院

講演開催日時：1 月 6 日（日病薬・福岡県病薬共催）8 日（日病薬・広島県病薬病薬共催）

13 日（日病薬・島根県病薬共催）

Dr. Edward Y. Wong, Vally Medical Center

Dr. Michael A. Oszko, The University of Kansas, Sch. of Pharmacy

来日期間：平成 11 年 2 月 8 日～2 月 21 日

訪問先：慶應義塾大学病院、埼玉医科大学総合医療センター

講演開催日時：2 月 20 日（日病薬・東京都病薬共催）

Dr. Harold J. Byrd, Dept. of Clinical Pharmacy Practice, Sch. of Pharmacy, University of
Mississippi Medical Center

Dr. Philip E. Johnston, Dept. of Pharmaceutical Services, Vanderbilt University Medical Center

来日期間：平成 11 年 3 月 1 日～3 月 15 日

訪問先：名古屋大学、名古屋市立大学、愛知医科大学、信州大学、神戸大学医学部附属病
院

講演開催日時：3 月 4 日（日本病薬・愛知県病薬共催、8 日（日病薬・長野県薬剤師研修
協議会共催）11 日（日病薬・兵庫県病薬共催）12 日（日病薬・京都府および滋賀県病薬
共催）

Dr. Brian L. Erstad, University of Arizona

Dr. Jeffrey B. Purcell, University of Washington, Sch. of Pharmacy

来日期間：平成 11 年 3 月 11 日～3 月 20 日

訪問先：東北大学医学部附属病院、北海道大学医学部附属病院

講演開催日時：3 月 14 日（日病薬・宮城県病薬共催）17 日（日病薬・北海道病薬共催）12
日（共立薬科大学）

＜日本人研究者派遣事業＞

富岡 佳久（東北大学医学部附属病院）

派遣期間：平成 10 年 11 月 10 日～平成 11 年 3 月 9 日

派遣先：アリゾナ大学薬学部

長谷川 雅哉（名古屋大学医学部附属病院）

派遣期間：平成 10 年 10 月 26 日～平成 11 年 3 月 31 日

派遣先：ミシシッピ州立大学薬学部、医学部、病院

平成11年度厚生科学研究補助金医薬安全総合研究推進事業
＜外国人研究者招聘事業＞

Dr. Lawrence J. Hak, Coll. of Pharmacy, University of Tennessee

来日期間：平成12年3月1日～3月15日

訪問先：旭川医科大学附属病院、北海道大学医学部附属病院、仙台徳州会病院、東北大学医学部附属病院、山形大学医学部附属病院

講演開催日時：3月3日（日病薬・北海道病薬共催）13日（日病薬・旭川市病薬共催）

Dr. Emily B. Hak, Dept. of Clinical Pharmacy, University of Tennessee

来日期間：平成12年3月1日～3月15日

訪問先：旭医科大学附属病院、北海道大学医学部附属病院、仙台徳州会病院、東北大学医学部附属病院、山形大学医学部附属病院

講演開催日時：3月10日（日病薬・宮城県病薬共催）13日（日病薬・山形県病薬共催）

Dr. Andrew J. McLachlan, Dept. of Pharmacy, University of Sydney

来日期間：平成12年3月5日～3月19日

訪問先：慶應義塾大学病院、自治医科大学附属病院、北里研究所病院

講演開催日時：3月9日（日病薬・栃木県病薬共催）11日（日病薬・東京都病薬共催）

Dr. John D. Cleary, The University of Mississippi, Sch. of Pharmacy

来日期間：平成12年3月17日～3月31日

訪問先：群馬大学医学部附属病院、北里大学病院、埼玉医科大学総合医療センター

講演開催日時：3月24日（日病薬・神奈川県病薬共催）25日（日病薬・群馬県病薬共催）

Dr. John M. Burke, Saint Louis Coll. of Pharmacy

来日期間：平成11年10月25日～11月8日

訪問先：愛知医科大学附属病院、名古屋大学医学部附属病院、三重大学医学部附属病院、川崎医科大学附属病院

講演開催日時：10月30日（日病薬・愛知県病薬共催）11月1日（日病薬・三重県病薬共催）4日（日病薬・岡山県病薬共催）

Dr. Michael D. Katz, Dept. of Pharmacy Practice and Science, Coll. of Pharmacy,
University of Arizona

来日期間：平成12年2月16日～3月2日

訪問先：浜松医科大学附属病院、藤田保健衛生大学病院、名古屋市立大学病院、名古屋大学医学部附属病院

講演開催日時：2月20日（日病薬・静岡県病薬共催）26日（日病薬・愛知県病薬共催）2月22日（藤田保健衛生大学病院）24日（名古屋市立大学病院）29日（名古屋大学医学部附属病院）

Dr. Brian Crabtree, University of Mississippi, School of Pharmacy

来日期間：平成12年1月7日～1月22日

訪問先：名古屋大学医学部附属病院、島根医科大学医学部附属病院、島根県立中央病院、岡山大学医学部附属病院、広島市己斐ヶ丘病院、草津病院、広島大学医学部附属病院

講演開催日時：1月13日（日病薬・島根県病薬共催）1月18日（日病薬・岡山県病薬共催）1月21日（日病薬・広島県病薬共催）

Dr. Karen J. Hauff, Fairview University Medical Center

来日期間：平成12年1月30日～2月13日

訪問先：九州大学医学部附属病院、鹿児島大学医学部附属病院

講演開催日時：2月5日（日病薬・福岡県病薬共催）2月8日（日病薬・鹿児島県病薬共催）

<日本人研究者派遣事業>

一川 暢宏（島根医科大学医学部附属病院）

派遣期間：平成11年9月27日～平成11年12月27日

派遣先：カリフォルニア大学サンフランシスコ校薬学部

菱沼 隆則（東北大学医学部附属病院）

派遣期間：平成11年9月28日～平成11年12月27日

派遣先：ノースカロライナ大学コースタル健康教育センター

葛谷 孝文（名古屋大学医学部附属病院）

派遣期間：平成11年10月1日～平成11年12月31日

派遣先：ヴァンダービルト大学メディカルセンター

谷口 律子（岡山大学医学部附属病院）

派遣期間：平成12年1月3日～平成12年3月31日

派遣先：サンホード大学マクフォルター薬学部

平成12年度厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究推進事業）

<外国人研究者招聘事業>

Dr. Bruce R. Canaday, Det. of Pharmacotherapy, Coastal Area Health Education Center

来日期間：平成12年6月27日～7月10日

受入機関：東北大学医学部附属病院

Dr. Debra K. Gardner, Ohio State University Hospital, Dept. of Pharmacy

来日期間：平成12年10月16日～10月29日

受入機関：名古屋大学医学部附属病院

Dr. Karim Anton Calis, National Institutes of Health

来日期間：平成13年1月6日～1月9日

受入機関：九州大学医学部附属病院

Dr. Paula A. Thompson

Samford University, Dept. of Pharmacy Practice, McWhorter Sch. of Pharmacy

来日期間：平成13年1月27日～2月10日

受入機関：島根医科大学医学部附属病院

Dr. Gordon S. Sacks, The University of Mississippi, Dept. of Clinical Pharmacy Practice

来日期間：平成13年1月29日～2月11日

受入機関：筑波大学医学部附属病院、千葉大学医学部附属病院

Dr. David M. Dipersio, Vanderbilt University Medical Center, Clinical Pharmacy

来日期間：平成13年2月5日～2月19日（予定）

受入機関：順天堂大学医学部附属順天堂医院

Dr. Shirley, J. Reitz, Group Health Cooperative of Puget Sound

来日期間：平成13年2月18日～2月28日（予定）

受入機関：名古屋大学医学部附属病院

Dr. Barry L. Carter, Coll. of Pharmacy, University of Iowa

来日期間：平成13年2月28日～3月14日（予定）

受入機関：北海道大学医学部附属病院

<日本人研究者派遣事業>

賀川 義之（三重大学医学部附属病院）

派遣期間：平成12年10月1日～平成13年3月31日

派遣先：ミシシッピ大学メディカルセンター

山村 恵子（名古屋大学医学部附属病院）

派遣期間：平成12年10月1日～平成13年3月31日

派遣先：カリフォルニア大学サンフランシスコ校薬学部

西口 工司（神戸大学医学部附属病院）

派遣期間：平成12年10月1日～平成13年3月31日

派遣先：ミシシッピ大学メディカルセンター

牧野 和隆（九州大学医学部附属病院）

派遣期間：平成13年1月1日～平成13年3月31日

派遣先：フェアビュー大学医療センター

外国への日本人研究者派遣事業の成果報告
(1) 米国における臨床薬剤師教育

UCSF における *in vitro* 薬物相互作用スクリーニングシステムについての研究 および Clinical Pharmacy 教官との交流

島根医科大学医学部附属病院 薬剤部 一川 暢宏

1) 緒言

近年、多剤併用療法が広く行われていることに伴い、臨床上重篤な結果を生じうる種々の薬物相互作用が報告されているが、その中には P 糖蛋白質などの薬物トランスポータが関与するものも含まれる。医薬品の適正使用を推進する上で相互作用の機序解明は非常に重要であり、トランスポータが関与する相互作用に関してもヒトにおける機序の予測が可能な *in vitro* での薬物相互作用スクリーニング系の確立が求められる。派遣先であるカリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) 薬学部 K. M. Giacomini 教授の研究室では酵母細胞をモデルとして薬物輸送に関する検討が進められている。酵母は真核細胞を有し、その分子レベルでの生命現象が高等生物までよく保存されていること、変異体の取得が容易であり、ほ乳類遺伝子をも効率良く発現することが知られている。代表的モデル系として用いられる出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*; SC) においては、1996 年に真核生物としては初めて全ゲノム配列が決定され、そのモデル系としての重要性は高まっている。今回、細胞へのヒト薬物トランスポータ導入のための基礎的検討として、SC をモデルに選び自身の有する薬物排出トランスポータ遺伝子 (SGE1) のノックアウトおよび SC へのヒト有機カチオントランスポータ (hOCT1, hOCT2) 導入について検討した。

また、同薬学部には派遣先である生物薬剤学部門のほかに臨床薬学部門が設置されており、そのスタッフとの交流、あるいはセミナーなどへの参加を通じて米国の臨床薬学教育についての知識を深めることも目的のひとつとした。

2) SC の薬物トランスポータ遺伝子のノックアウト

ヒト有機カチオントランスポータ遺伝子の SC への組み込みに先立ち、SC 自体に存在する薬物トランスポーター遺伝子の中からカチオン性物質の排出に中心的役割を果たしているトランスポータをコードする SGE1 遺伝子に着目し、そのノックアウトを試みた。酵母菌においては遺伝子組み替え後の選択マーカーとして栄養マーカーが汎用される。今回この栄養マーカーとして TRP1, URA3 遺伝子に着目し、PCR 法を利用した SGE1 との相同組換えを試みた。SC の TRP1 遺伝子と高いホモロジーを有し、SC でも機能することが確認されている *Candida glabrata* の同遺伝子をプラスミド pUC18 に導入したプラスミド (pCgW) を実験に使用した。SC のゲノムデータベースを参照し、SGE1 付近の塩基配列と pCgW 中の TRP1 付近の塩基配列をもとに SGE1 ノックアウト用の上流、下流プライマーをデザインし合成した。SC の strain は *trp1 ura3* genotype を有する A364a および W303 を使用した。上記のプライマーおよびプラスミドを使用して SGE1 ノックアウト用 DNA 断片を PCR により増幅した。PCR 産物を精製後、酢酸リチウム法を用いて各 SC strain の形質転換を行った。

形質転換後の SC は複数の Trp(-)培地プレートで培養した後、シングルコロニーについてコロニーダイレクト PCR による組換え遺伝子の確認を行った。さらに、作製した SC mutant に対して薬剤感受性テストを行い wild type との比較を試みた。SC mutant を播種培養したプレートに各種薬液を滴下した後再培養し、薬液の同心円上の酵母菌の生死を観察した。これらの TRP1 遺伝子導入 SC においては、Sge1 Protein の基質となると考えられる薬物を添加した場合、wild type では観察されない発育阻止円が観察され、SGE1 遺伝子がノックアウトされていることが示唆された。

3) SC 形質転換用シャトルベクターへの薬物トランスポータ遺伝子の組み込み

hOCT1, hOCT2 の cDNA を導入した oocyte 用発現ベクター (pOX) を DNA ソースとして用い、制限酵素により切断した各 DNA を SC 形質転換用シャトルベクター (pYES2) へ導入した。両ベクターの制限酵素地図を参考に、制限酵素を選択し、DNA の切り出しを行った。反応終了後に電気泳動によりサイズを確認した後、常法によりゲルからの抽出精製、ライゲーションを行い、hOCT1, hOCT2 をコードする遺伝子を組み込んだ pYES2 を作製した。作製したベクターを大腸菌に加えた後、形質転換した大腸菌をアンピシリン含有 LB プレート培地に播種培養し、シングルコロニーを分離した。再培養後、アルカリ-SDS 法によりプラスミド DNA を精製した。

4) SGE1 ノックアウト SC での各トランスポータの発現

先に精製したプラスミド DNA を用いて酢酸リチウム法により URA3 遺伝子をマーカーとして各 SC strain の形質転換を行った。形質転換後 Ura(-) プレートで培養したコロニーを分離した。これらの SC mutant に対し各種薬剤感受性テストを行った結果、cation 輸送蛋白が発現していることが示唆された。また各々のトランスポータの抗体を用いて、蛋白発現の確認を行った。

5) Clinical Pharmacy Department

派遣先の K. M. Giacomini 教授より臨床薬学部門の Vice chair である Steven R Kayser 教授および Clinical professor である Donald T Kishi 教授をご紹介いただき Department および附属施設の見学、臨床薬学教育についてのお話をうかがうことができた。UCSF での臨床薬学教育についても簡単に紹介する。

6) まとめ

今回、細胞へのヒト薬物トランスポータ導入のための基礎的検討として、SC をモデルとして、SC の SGE1 遺伝子のノックアウトおよびヒト有機カチオントランスポータ遺伝子導入について検討し、ヒトトランスポータを発現した SC を得ることができた。今後各トランスポータの機能解析、他のヒト薬物輸送トランスポータの発現した SC の作製などについて検討し、酵母をトランスポータおよびトランスポータが関与する薬物相互作用の研究系として確立したい。

米国 Samford 大学（薬学部）における医療薬学実践教育

岡山大学医学部附属病院薬剤部

谷口 律子

【はじめに】今回、私は本事業プログラムのもと「米国での臨床薬剤師の業務とそれに関わる研究への関与、さらに医療薬学実践教育」について、米国アラバマ州 Samford 大学薬学部 R. Lander 教授（Chair）の指導および総括のもと Samford 大学ならびに関連医療施設において、医療薬学の実践研修ならびに調査、さらに臨床薬学教育状況の見聞視察を行ってきた。その期間は平成 12 年 1 月から 3 月末日まで 3 ヶ月間であった。

【臨床薬剤師業務】今回 Samford 大学薬学部ならびにその関連病院・クリニック等において臨床薬剤師業務の実践研修・調査研究を行った。本研修調査において、米国における薬剤師の価値（地位）が認められている理由を把握することができた。すなわち米国の薬剤師は、病院・クリニック等のすべての医療施設において適切な薬剤使用に積極的に関与し、また患者を中心にしたより効果的な薬物治療、副作用の防止ならびにその対応、さらに経済効率を考えた薬剤の選択・適正使用まで幅広く関与していた。それらの関わりは、患者から、また医療施設のスタッフから、さらに国家から高く評価されていた。このことは米国での薬剤師の高い評価の一つの原因であろうと推察した。もう一つの理由は、薬剤師は薬に関する専門知識が豊富であることは勿論であるが、薬以外の臨床的（病態、相互作用、検査値等）知識も豊富であるため医療スタッフに認められ、信頼され必要とされていることも大きな根拠であると思われた。

一方、米国薬剤師は、常時自分自身の生涯研修の努力を忘れていないことも高評価の一つに上げられよう。また医療現場で患者を中心とした医療が実施される際、医師の立場、薬剤師の立場、看護の立場、その他の医療スタッフの立場からの専門的な関わりは、何処の施設でも必須であるが、特に近年の急速な高齢化に伴う疾患の複雑化は、より高度の薬物療法と共により専門的な薬学的知識（適正な薬物療法、副作用の防止・対策・対応方法等の知識）が要求されるようになってきた。このようなことへの米国薬剤師の積極的関わりも薬剤師の高評価につながっていることも疑う余地はない。

以上のように、今回の実践研修をとうして、米国での薬剤師は患者の QOL 向上を念頭において常に薬剤師の職能の伸展を考え、また今までの旧態的な観念にとらわれず何時も前向きな志向をもち医療に関わっている姿を把握することができた。これらのことは私個人としても薬剤師が薬剤業務を展開する上に大きな糧となっただけでなく、さらに米国での薬剤師の積極的取り組みを日本の多くの薬剤師に是非伝えたいところである。

【学部学生への臨床実践教育】上記の研修と共に、今回米国での将来を担う薬学生への薬学教育についても見聞ならびに実践体験をする機会に恵まれた。その中で一番印象的だったのは米国では薬学部と医療施設が一体となった教育体制のことであった。具体的には薬学部教官が関連医療施設で直接患者へのカウンセリング等の診療に関わり、それと共にそこでは薬学部学生への実践教育がなされていたことである。薬学部教官と病院・クリニック側が一体となり医療薬学教育がなされており、これらの状況を、今回直接見聞ならびに研修ができたことは大変有意義であっ

た。改めて日本における臨床薬学教育および実践教育、とくに薬学部と臨床現場との意識的遅延を切実に感じた。

私が籍をおいた Samford 大学薬学部の学生は、各関連医療施設で実践実習する前に、薬学部の講義において病態と薬剤の関連性を、および病態の検査値に及ぼす影響等について基礎的な臨床知識として徹底的に習得し、その後臨床面で実践実習を行っていた。臨床現場においては、指導教官（薬学部教員および身分的に薬学部の身分と施設での身分を共有する薬剤師教員等）から、実際教員が実践している各種カウセリング（抗凝固薬、抗てんかん薬等）、患者対応、服薬指導、医薬品情報提供等多くの薬剤師業務について徹底的に習っていた。また指導教員が実践している薬剤業務の殆どを同じ内容で実践するようになっており、その教員の指導の方法は、学生が実践にて疑問を持った時に説明し、学生の業務に対する自主性を尊重した指導方針をとっていた。

これらの自主性尊重教育は、薬学部における基礎的薬剤学ならびに薬理学、また薬物動態学等の講義ばかりでなく、各種疾患の病態、薬学的患者ケア等の臨床講義においても充分時間をかけて徹底的に討議し勉強していた。立派な医療人を育成することは各国も同じであろうが、特に米国では実際の医療現場での問題提議意識、並びにその問題対応能力の教育に重点をおかれているようであった。以上のように、米国の医療薬学教育において薬学部教官と実習診療施設が一体となりそれに関わっていることは、患者への最適な薬物治療と共に未来ある薬剤師の将来構想を見定めているように感じた。

【まとめ】現在、日本では薬剤師は医療法の改正により法的にも医師や看護婦等の他の医療スタッフとともに医療の担い手の一員として位置づけられ、患者に対する薬物療法に大きな関与をすることになった。さらに病棟における服薬指導業務の必要性の増加に伴い、医療チームとしての業務内容が多岐に渡っており、薬剤師はその職能を發揮する上で、薬学部における臨床実習の充実が求められ病院薬剤部・薬局での実践教育は不可欠なものとなっている。しかしながら日本の医療薬学教育の現実、米国の医療薬学教育体制とは種々の面で遅れており異なっている。その道のりは現薬学部教員スタッフの早急な意識改革がないと程遠い。何れにしても日本では、各大学の薬学部における医療薬学教育は医療現場に密着した教育が不足している。具体的には各種病態の教育、病態と薬物治療との関係の教育、と共に実際の患者例を用いた問題指向型学習（講義）等の教育が今後是非必要である。米国での本研修を経験して切実に感じた。

ノースカロライナ州における臨床薬剤師の養成

東北大学医学部附属病院薬剤部 菱沼 隆則

I. はじめに

アメリカ合衆国では以前から薬剤師の薬物療法への積極的参画が行われ、高度なマネジメントケアを基盤としたヘルスケアシステムが構築されるとともに、さらなる発展に努力が払われている。報告者は、ノースカロライナ大学薬学部 [School of Pharmacy, North Carolina University (UNC)] 教授で American Society of Health-system Pharmacists (ASHP) 前会長の Dr. Bruce R. Canaday の指導により、アメリカ合衆国の現状と将来へのアプローチについて多くの知見を得た。今回は、日本において薬剤師による医薬品の適正使用の推進を図るためにも必須と考えられる臨床薬剤師の教育の現状について、具体的事例をもとに報告する。

II. 臨床薬剤師教育

薬学教育は2年間の College of Pharmacy とその上の4年制の School of Pharmacy で行われる。UNC School of Pharmacy の教育目的は、国家及び州の必要とするヘルスケアの担い手としての臨床薬剤師の育成であり、Pharm D. の取得を目的としている。

II-1. カリキュラム: UNC School of Pharmacy のカリキュラムは、薬物療法に関する講義が全体の50%以上を占めており、臨床教育の充実がうかがえる。初年度には生理学や生化学などの講義が行われるが、2年以降は薬物動態及び臨床薬学に関するものとなる。講義の形態も1、2年次は大講義室で、臨床の基本的知識と疾患治療のガイドライン習得を目的とした講義を受けるが、3年以降の授業は、20名程度の小グループに別れ、教官のケアの実例をもとにした討論形式で進められる。薬物療法部門の各教官は、それぞれ専門性を持った Pharm D. で、UNC 附属病院及び臨床教育センター [Area Health Education Centers (AHEC)]において実際に患者のケアに携わり、レジデントや特別研究薬剤師とともに臨床研究を行っているため、このような講義形式は効率的である。臨床実習に関しては、1年の Early Exposure をはじめとして、上級学年ほど実習時間が増加し、4年次は年間を通じて実習となっている。学生は1学年約110名おり、4年間の教育によって Pharm D. を取得する。最終的な学生の進路は小売開業薬局 (約50%)、病院薬剤師 (25%)、製薬会社 (10%)、FDA等の政府機関 (5%) 及び進学 (10%) となっている。

II-2. レジデント (臨床研修薬剤師) 教育: 薬学部の卒業生の約10%以上は、臨床業務と研究の熟練を目的として、臨床研修薬剤師 (Residency) コースに進学する。受け入れ先としては、各地の病院を含む医療機関や製薬企業 (医薬品情報に関するコースを受けもつ) があり、学生は所属部署の業務をサポートする事によって、正規職員の約半分の収入が保証され、教官の指導により臨床業務・研究と学生の教育にあたる。レジデントは1年制であるが、Specialty の熟練を目的として1年間の専門臨床研究薬剤師 (Specialty Residency) コースに進むことができる。この場合、研修場所を変更することも可能である。さらに、臨床研究費として収入を保証される特別研究薬剤師 (fellowship) も存在する。レジデントは、ある程度の収入が保証されるので進学も容易である。合衆国におけるの臨床薬学業務と研究発展の重要な推進力となっている。

II-3. 臨床教育センター (AHEC) における教育: AHEC は、医学、薬学及び看護学部の臨床教育と訓練を目的として1972年にノースカロライナ州の主要地方基幹病院に併設された UNC 附属の教育機関で、現在9ヶ所に存在し、それぞれ臨床教官が数名配置され、学部学生、臨床研修薬剤師及び社会人大学生の指導に当たるとともに、UNC 薬学部での講義を担当している。

AHEC の薬物療法部門の活動には、各教官の専門性の違いによってそれぞれ特徴があり、多くの臨床経験を

積む目的で4、5名の4年生が3ヶ月毎に配属され、巡回する。(臨床教育の充実のため、2000年からは各20名程度の受け入れが検討されていた。) Coastal AHEC では、3ヶ月の間に病棟(内科)、外来クリニック、Geriatric clinic 及び小売開業薬局において、ファーマシューティカルケアの教育を行っている。

内科領域の実習では、学生は医師のAHEC 教官、レジデント、学生から構成される診療チームに配属される。早朝より患者情報を把握し、薬物療法上問題となる点を調査する。午前は医師チームによる回診に同行し、各チーム約20名の患者のケアを行う。午後、薬学教官が学生から患者記録をもとに患者病態の説明を受け、回診で生じた薬物療法上の問題点と対処法に関する教育を行う。同時に関連する病態やその薬物療法に関する教育を行う。臨床教育はProblem Based Education が基本であり、臨床の事例をもとにした説明と対応策の選択が議論される。また、学生は月1回の薬物療法に関する講義を受ける。さらに、自分の経験した症例報告と興味ある疾患の薬物療法に関する知見をまとめ、発表を行い教官の評価を受ける。

II-4. 社会人教育制度： UNC 薬学部では、社会人大学として働く薬剤師に門戸を開放し、UNC の認定した臨床薬剤師のもとで3年程度の臨床薬学実習を行うことによって Pharm D. を与える制度を有している。The Coastal AHEC にも2名の学生が所属している。学生の多くは小売開局の薬剤師で、1名は毎週2日休みを取って病院で実習を行い、1名は3ヶ月毎に仕事と病院実習を繰り返すというように、各学生の事情にあわせたスケジュールによって実習が行われる。

III. 薬剤師業務の展開： ノースカロライナ州 Greensboro 郊外に Dr. Michelle B. Bozovich の活躍する、小さな Family Health Clinic がある。彼女は、ファーマシューティカルケアの専門家として医師に招請され、診療スタッフの1人として活躍している。医師の診断により、薬剤師のケアが必要であると判断された患者は、彼女の詳細な問診を受け、薬剤の処方を受ける。担当するのは、糖尿病のケア、抗凝固サービス、心臓病のケアなど慢性疾患に関するものが多い。その際薬物療法に関連する栄養学的指導なども同時に行う。薬剤師の採用によって、薬物療法に関する問題が減少し、医師は空いた時間を他の患者の診療に当てることが可能となっている。医師と薬剤師によるチーム医療の成功例であり、臨床薬剤師教育の一つのゴールでもある。彼女は、このクリニック以外に複数の病院と契約し、他の施設においても活躍している。また、このクリニックにおいて、UNC 薬学部の社会人大学学生の教育と臨床研究も行っており、クリニックは大学からの教育費用も収入として得ることができる。薬剤師と一緒に臨床研修を受け、医師による診断と薬剤師による薬物療法の効率的遂行を経験した医師は、独立後もその経験を生かそうとする。また、その要請に応じられる、熟練した臨床薬剤師が育成されていることを示した事例である。

IV. おわりに： 合衆国の病院薬剤師は、調剤業務の他に患者志向のファーマシューティカルケアを実践し、医薬品の適正使用に大きく貢献している。また、レジデントの受け入れなどを通じて、臨床教育へ積極的に参画し、次世代の薬剤師の育成にも力を入れている。現在の大学教官の多くは、現在も臨床研究に従事している薬剤師である。彼らは薬物療法における教官たる立場を確立しており、医学部の学生にも薬物療法についての指導を行っている。今後、日本においても病院薬剤師の臨床経験とその熟練をはかる必要性が強く感じられた。医薬品の適正使用を通じたファーマシューティカルケアを推進するとともに、次世代の臨床薬剤師育成への参画が強く望まれる。

謝辞 本研究は、厚生省平成11年度厚生科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)及び(財)日本公定書協会平成11年度医薬安全総合研究推進事業・日本人研究者派遣事業により行いました。本研究の機会をお与え下さいました先生方に厚く御礼申し上げます。

外国への日本人研究者派遣事業の成果報告
(2) 米国におけるファーマシューティカルケア

米国薬剤師のファーマシューティカルケア業務と薬剤経済学的関与

東北大学医学部附属病院薬剤部 富岡 佳久

アリゾナ大学薬学部をベースにして、アリゾナ大学健康科学センター、ツーソン VA 医療センター及びフラッグスタッフ医療センターにおける約4カ月間（1998年11月から1999年3月）の経験を中心に改めて病院薬剤師のファーマシューティカルケアを考えてみるとともに薬剤経済学的な考え方について紹介したい。

アリゾナ州にある病院薬局は、その機能から入院患者用薬局 inpatient pharmacy と外来患者用薬局 outpatient pharmacy に、さらに入院患者用薬局は、中央薬局 centralized pharmacy と病棟薬局 decentralized pharmacy に分けられる。病院薬剤師は、その役割から調剤業務薬剤師 distributive pharmacists と臨床業務薬剤師 clinical pharmacists を担っており、比較的規模の小さい施設では一人の薬剤師が両役割を兼務している。臨床業務薬剤師の中でも、非常に医師に近いところで責任を持って働いている薬剤師は特に医療薬剤師 pharmacist practitioners と自称していた。薬学生と薬学レジデントは、指導薬剤師の監督下に患者ケアの多くに対して責任を持って当たっている。

総じていわゆる病院薬剤師のカバーする責務は、薬局管理・運営、薬局スタッフ監督、医薬品購入管理、処方監査、調剤監査・交付、患者ケア、フォーミュラリー開発、医薬品情報管理・提供、医療情報システム管理、疾病マネジメント、教育・スタッフ育成、医薬品投与設計・モニタリング、薬物有害反応モニター、臨床研究、など多岐であった。

「ファーマシューティカルケアとは？」という問いに対して、彼らは「患者にとって必要な、患者に対する臨床薬剤師の行うケアのこと」と答える。そういう意味で、従来からある調剤業務と患者ケア業務を差別化して行っている。ケア care という言葉には、関心、配慮、注意、世話、保護、介護、関心事、責任、用事という日本語が当てられほど幅広い意味を持っているが、果たして薬剤師の行うケアはいったいどういう事を意味するのだろうか？

病院薬剤師は、1) 高質の薬学的業務を提供し、医薬品に関する有効性、安全性、費用 有効性の改善、2) 地域の医療ニーズと予防に役立つ計画・業務を提案し続け、3) 保健医療サービスの重要な要素となるべくファーマシューティカルケアを提供することを目指す。アリゾナ州の病院薬剤師のファーマシューティカルケアは、a) 患者情報を収集し、まとめること、b) 患者に関して現在の薬物療法に関する問題をアセスメント・評価し、決定すること、c) 患者の医療ニーズをまとめること、d) 薬物療法の目標を特定すること、e) 薬物療法を計画すること、f) モニタリングプランを計画すること、g) 患者や他の医療従事者ととともに薬物療法及びそれに関するモニタリングプランを作成すること、h) 薬物療法に着手すること、i) 薬物療法の効果をモニタリングすること、j) 薬物療法及びモニタリングプランを再計画すること、であった。

薬剤師は、入院患者だけでなく、慢性疾患に対して、適正なプロトコールに準じて外来患者へのファーマシューティカルケア提供あるいは疾病管理を行うようになってきている。薬剤師外来を通じ、患者カウンセリング、服薬管理、血圧測定などの cognitive services に対する薬剤師への評価が得られつつある。最前線にいる多くの薬剤師は、Clinical Pharmacists から Pharmacist Practitioners へ変わろうとしていた。

米国の医療は、一部を除き公的な保険による国民皆保険制度ではなく、国民の多くは民間の保険に加入して