

厚生労働科学研究費補助金
医療技術評価総合研究事業

電子カルテのための処方設計支援システムの基盤技術の研究とコンポーネントの開発

平成16年度 総括・分担研究報告書
主任研究者 澤田 康文

平成17(2005)年4月

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

I.. 総括研究報告

電子カルテのための処方設計支援システムの基盤技術の研究とコンポーネントの開発……………1

澤田康文、大谷壽一

(資料 I-1) 薬物体内動態データベースの構造の詳細

(資料 I-2) 薬物体内動態に基づく、消失動態が変動している患者に対する最適薬物投与設計支援のためのアルゴリズム

II. 分担研究報告

1. 処方オーダリングにおける最適なマンマシンインターフェースの設計に関する研究……………19

折井孝男、(澤田康文、大谷壽一)

(資料 II-1) 医師を対象とした処方オーダリングに関するアンケート用紙

(資料 II-2) 同 アンケート結果

(資料 II-3) 処方オーダリングのための標準的入力マン・マシンインターフェース統一仕様書骨子(案)

III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………40

厚生労働科学研究（医療技術評価総合研究事業）

総括研究報告書

電子カルテのための処方設計支援システムの基盤技術の研究と
コンポーネントの開発

主任研究者 澤田康文 東京大学教授

研究要旨：処方設計支援に重要な、薬物体内動態及びその関連情報をデータベース化するために、データベース構造を設計すると共に、それを用いた処方設計支援コンポーネントのアルゴリズムを構築した。今回設計したデータフォーマットは処方設計支援システムの構築に極めて有用であり、今後は、上市されている医薬品の薬物体内動態に関するデータを実際に解析し収集・整理していく必要があるだろう。

分担研究者

大谷 壽一 九州大学助教授

折井 孝男 NTT 東日本関東病院薬剤部長

A. 研究目的

医薬品による薬害(副作用、薬物有害反応)は、極めて大きな社会的損失をもたらす。米国健康管理研究局 (AHRQ) のレポート

(<http://www.ahrq.gov/qual/aderia/aderia.htm>)によれば、薬害の被害者は、全米で年間 77 万人以上、薬害の対処に要した病院のコストは全米で年間 15.6～56 億ドルという膨大なものと推計されている。一方で同レポートは、処方作成を適切に電算化することにより、薬害の大半は防止可能であると報告している。すなわち、有効、安全、かつ経済的にも優れた医療を実現するためには、処方作成・処方チェックが正しく行われる必要があり、そこに医療の IT 化が果たす役割が非常に大きいことがすでに明らかになっている。

近年では、医療情報システムの一環として電子カルテシステムの開発が急がれており、そのための処方設計支援コンポーネントの開発は焦眉の急と言える。

そのために本研究においては、既存の、または将来開発されるであろう電子カル

テに対応するために、さまざまな医学・薬学的エビデンスを活用できるような処方チェックコンポーネントと、その動作に最適なデータベースを設計・試作することを目的とした。本研究の成果が電子カルテの処方設計支援システムに活用されれば、医療現場における薬害などの社会的損失の防止と、医療費の抑制に寄与することであろう。

B. 研究方法

B-1. 処方チェックのための医薬品データベースの構造決定

処方チェックのために最適な形で医薬品情報をデータベース化するためのデータベース構造の設計・試作を行った。本年度は、昨年度までの処方チェックパターンの解析結果も考慮に入れ、昨年度において重要であると考えられながらデータベース構造の決定にいたらなかった薬物体内動態のデータベース構造の決定を試みた。このとき、医薬品の体内動態に関する添付文書上の記載は医薬品により大きく異なっていた。このため、「添付文書情報のデータベース化」と「添付文書以外の情報のデータベース化」を分けて議論することは適切ではないと考えられたため、処方チェック、処方設計支援に

必要な薬物体内動態に関する医薬品情報をリストアップした上で、それらの体内動態特性を記述できるデータベースの構造決定・試作を行った。

B-2. 処方情報解析アルゴリズムの開発及びプロトタイプ作成

i) 薬剤性抗コリン作用チェックモジュール、ii) 薬剤性錐体外路症状チェックモジュール、iii) 脂溶性ビタミン過剰摂取チェックモジュール、iv) 透析患者用量チェックモジュール、v) 小児患者用量チェックモジュール、の計 5 モジュールを想定し、各モジュール毎に最も効率的な基本アルゴリズムを設計した。

(倫理面への配慮)

特に該当しない。(医療用アプリケーションの開発において、倫理面として配慮すべき問題は個人情報とセキュリティの管理である。しかし、今回の研究の範囲内においては、個々の患者の個人情報を取り扱わないため。)

C. 研究結果

C-1. 処方チェックのための医薬品データベースの構造決定

医薬品の薬物体内動態を記述するためには、関連 DB を設計することが必要であった。薬物動態データベースの基本構成を Figure 1 に示す。体内動態メインデータベースを基盤とし、関連データベースとして、機能蛋白質関連データベース、生物学的同等性データベース、臨床試験条件データベース、モデルパラメータデータベース、TDM 支援用データベース、母乳移行性データベースなどの構造を設計した。

薬物の体内動態は、薬物の物性だけではなく、製剤特性によっても大きく左右される。そのため、同一の薬物動態を示す薬剤(例えば、同一商標名の規格違い製品など)を、生物学的に同等の医薬品とみなして取り扱うこととした。すなわち、例えば同じ商標の 5 mg 錠 2 錠と 10 mg 錠 1 錠は等価であると考え、同一の医薬品コードを付与して取り扱う(こ

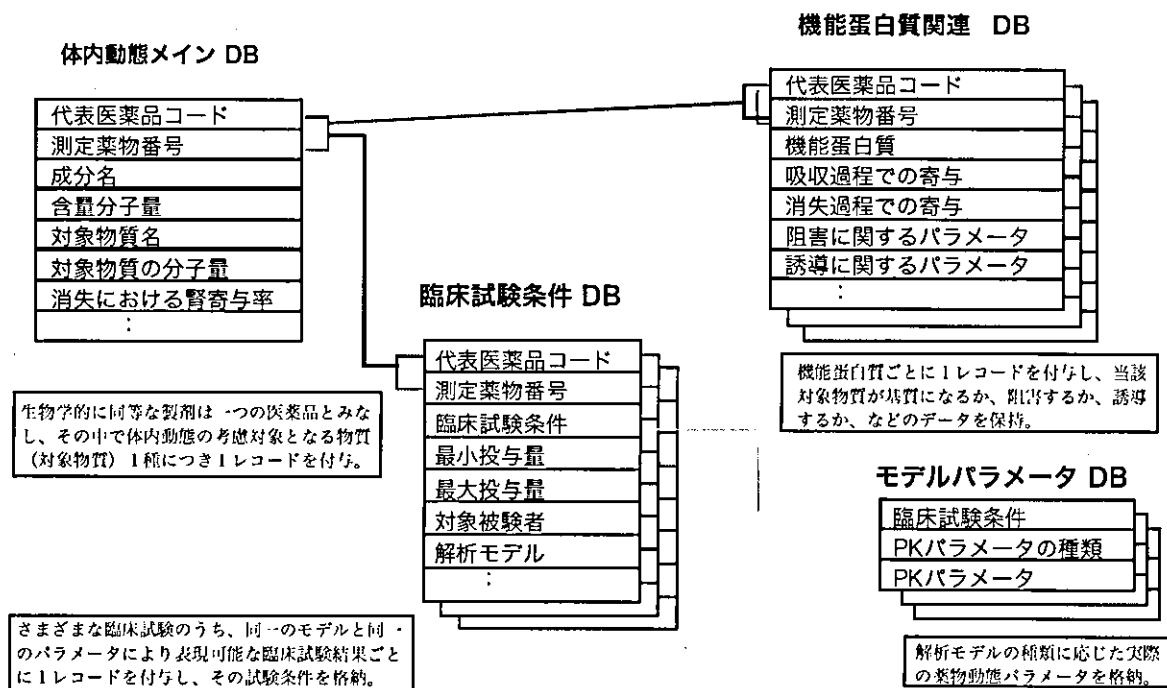


Figure 1. 薬物体内動態データベースの構造の概略。関連データベースとして設計される。詳細は本文を参照のこと。

ここでは仮に代表医薬品コードと呼ぶ)。逆に、普通錠と徐放錠などは、別の医薬品として扱う。このため、別の医薬品コード間で、どの医薬品同士が生物学的に同等かを示す生物学的同等性データベースがまず必要となる。そして、それらの製剤に関し、複数の有効成分が含まれていたり、また活性代謝物が存在するなどの場合は、複数の成分の体内動態を扱う必要がある。この時考慮すべき物質を「測定対象物質」とし、それぞれ番号を付す。これにより、代表医薬品コードと測定対象薬物番号の組み合わせを主キーとするレコードを規定し、体内動態メインデータベースとする。このデータベースには、含量成分名、その分子量、測定対象成分名、その分子量、消失における腎寄与率などのデータを格納する。含量成分名と測定対象成分名は、前者が一般に記されている成分(例:マレイン酸クロルフェニラミン)、後者は薬効を規定する成分(例:クロルフェニラミン)を表す(もちろん両者が一致することもある)。各レコードは、臨床試験条件データベースと機能蛋白関連データベースに1:nで関連づけられる。臨床試験条件データベースには、複数の臨床試験が格納され、臨床試験条件コードによりさらにモデルパラメータデータベースに1:nで関連づけられる。機能蛋白質関連データベースは体内動態メインデータベースと1:nで対応する。各測定薬物ごとに、吸収や消失過程において体内動態にかかわっている機能蛋白質ごとに1レコードを付与した。当該対象物質が基質になるか、阻害するか、誘導するかなどのデータを保持している。何らかの要因によって機能蛋白質が阻害、誘導された場合における体内動態の変動を予測できることを目的としており、相互作用の推定や、相互作用機構の提示などにも役立つと考えられる。さらに、この機能蛋白質データベースは拡張性があるため、これを受容体に対する親和性などにも拡張することで、薬剤性抗コリン作用チェックモジュールや薬剤性錐体外路症状チェックモジュール

のためのデータベースとして用いることができる。

なお、各データベースの具体的なフィールド構成は資料I-1として添付した。

C-2. 処方情報解析アルゴリズムの開発及びプロトタイプの作成

i) 薬剤性抗コリン作用チェックモジュール及びii) 薬剤性錐体外路症状チェックモジュールについては、今回構築した薬物体内動態データベースと、それぞれの副作用に関連する受容体に対する結合親和性のデータを用いることにより、受容体結合占有率を算出し、これを副作用リスクの指標とすることで、処方チェック、処方設計支援が可能であった。iii) 脂溶性ビタミン過剰摂取チェックに関しては、食品由来のビタミンA(レチノイドのみ)を考慮に入れる必要があった。しかし、食品中のビタミンA含量のデータベースと組み合わせることにより、過剰摂取をチェックするシステムを構築できた。iv) 透析患者用薬用量チェックモジュールについては、簡易な処方チェックに関しては、今回構築した薬物体内動態データベース中の「消失における腎寄与率」と患者の血清クレアチニン値(又はクレアチニンクリアランス)を適切に組み合わせることにより実現が可能であった。しかし、より精細な処方チェックや投与設計のためには、支援システムが必要であった。透析患者や腎機能障害患者における体内動態を健常人のそれと一致させるためには、複数の方法がある。たとえば、投与量を調節してAUCを一致させる、投与量と投与間隔を調節して最高血中濃度と最低血中濃度を一致させる、などといった方法である。そこで、薬物の消失動態が変化している場合に、薬物体内動態の変動に基づき最適な薬物投与設計を支援するためのアルゴリズムの構築を行った。アルゴリズムの詳細を資料I-2として添付する。これらの処方設計支援モジュールを構築する場合も、今回構築した薬物体内動態データベースを用

いれば必要十分であった。v) 小児患者用薬用量チェックモジュールについては、昨年度構築した用量データベースの構造を拡張することにより構築可能であった。

D. 考察

処方チェックや処方設計支援においては、薬物の体内動態とその変動要因を評価、解析し、眼前の患者に適用することが不可欠である。しかし薬物体内動態学的な処方設計支援は現在、体内動態に精通した一部の薬剤師によって行われているに過ぎない。このため、薬物体内動態に関する多数のエビデンス（薬物相互作用、高齢者、臓器障害、小児などにおける体内動態を含む）を、医療現場において定量的に処方設計に適用できていないのが現状である。例えば、眼前の透析患者に、肝腎排泄型薬物を投与することを考えた場合、健常人における体内動態と同等の体内動態を得るためにはどのような投与設計にしたらよいのか、回答を速やかに与えてくれるシステムは存在しない。これは、薬物の体内動態が適切にデータベース化されておらず、また、それらのデータベースを用いた投与設計支援アルゴリズムが構築されていないためである。そこで本年度は特に、薬物の体内動態を基盤とした処方設計支援コンポーネントの開発に力を入れた。

薬物の体内動態データベース構築にあたっては、「処方設計支援に用いる」ことを念頭に置いた。すなわち、臨床試験における各測定点の時刻と濃度をデータベース化するのではなく、任意の投与量・投与間隔で薬物を投与した場合の体内動態の経時変化が再現できるようなデータ（体内動態パラメータ）を保持することを旨とした。検討の結果、まず生物学的に同等とみなす医薬品の範囲を規定し、それらについて、共通の体内動態パラメータで表現できる範囲を明確にデータベース上に保持させることとした。また、活性代謝物の生成、複数の成分を含む配合剤の問題、体内動態を表現するためのモデルが成分毎に異なることへの対応、などを検討し、最終的にデータベ

ースの構造を決定することができた。今回構築したデータベースに格納されるパラメータ値は、臨床試験の結果を、共通に規定された手法とモデルにより解析することではじめて得られる値であり、直接添付文書に記載されている値ではない。このため、市販されている全ての薬剤についてモデル解析を行いパラメータを求めるには相応の人的資源が必要となる。しかし体内動態パラメータは処方設計支援における最も基本的かつ重要なデータであることから、今後は、これらの薬物動態パラメータを添付文書やインタビューフォームなどに記載するよう製薬企業に要請する必要があるだろう。これにより、薬物体内動態パラメータのデータベース化がいっそう推進されるものと考えられる。

さらに今回は、臓器障害患者、薬物相互作用が生じている患者などに対する薬物投与設計を支援するコンピュータシステムにおいて、それらの患者における定常状態下の薬物動態を、健常人における動態と一致させるような投与設計法を提示した。このアルゴリズムと先のデータベースの組み合わせにより、実際に透析患者に対する最適投与設計提唱のための処方設計支援モジュールを試作することができた。さらに、今回提示するアルゴリズムは、一般に薬物の消失能が変化している状態における薬物投与設計法として適用可能であり、また、飲み過ぎや飲み忘れに対する対処法を提示する際にも用いることができる。したがって、処方設計支援システムの重要なコンポーネントと位置付けることができるであろう。

E. 結論

処方設計支援システムへの適用を念頭に置いて薬物体内動態を表現するためのデータベース構造を決定した。このデータベースを用いることで、薬物体内動態に基づく最適な投与設計支援システムが実現されると共に、薬物相互作用、受容体を介した副作用や相乗・拮抗作用、臓器障害時の投与設計、飲み過ぎ・飲み忘れに対する対処など、幅広い処方設計支

援に応用可能であった。今後は、製薬企業に対して、上市されている医薬品の薬物体内動態に関するデータを、今回設計したデータフォーマットに適合するような形で提供するよう、要請していく必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし（投稿準備中）

2. 学会発表

- 1) 佐田宏子, 大谷壽一, 児玉裕克, 澤田康文, 処方チェックシステムへの応用を目指した医療用添付文書の最適電子化（第一報）, 第14回日本医療薬学会年会（千葉, 2004年10月）, 講演要旨集, p 235
- 2) 佐田宏子, 大谷壽一, 澤田康文, 処方設計支援システムへの応用を目指した医療用添付文書の最適電子化, 第24回医療情報学連合大会（名古屋, 2004年11月）, プログラム・抄録集, p 369

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

特になし

薬物体内動態データベースの構造の詳細

厚生労働科学研究 電子カルテ研究班
「電子カルテのための処方設計支援システムの基盤技術の研究と
コンポーネントの開発」

研究代表者：澤田康文

表 1 臨床試験結果を表現するための解析モデルとそれぞれのモデルに使用される動態パラメータ

解析モデル	吸収過程 (コード)	消失過程 (コード)	コード																活性代謝物 か否か
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
パラメータ 単位	V1 L/kg	k12 hr ⁻¹	k21 hr ⁻¹	k13 hr ⁻¹	k31 hr ⁻¹	t _{lag} hr	K _a hr ⁻¹	K _a hr ⁻¹	V _{max,a} Km,a	K _{m,a} hr ⁻¹	V _{max} hr ⁻¹	K _m hr ⁻¹	MRT hr	MAT hr	CL L/kg/hr	CL L/kg/hr			
1-コンパートメント モデル	0次	(0)	1次	(1)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	1次	(1)	MM	(7)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	MM	(7)	1次	(1)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	静注	(8)	MM	(7)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
2-コンパートメント モデル	0次	(0)	1次	(1)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	1次	(1)	MM	(7)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	MM	(7)	1次	(1)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	静注	(8)	MM	(7)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
3-コンパートメント モデル	0次	(0)	1次	(1)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	1次	(1)	MM	(7)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	MM	(7)	1次	(1)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	静注	(8)	MM	(7)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
モーメント解析法	あり	(5)	1次	(1)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	静注	(8)	1次	(1)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		

◎：必須パラメータ、○：利用可能なパラメータ、—：モデルに使用されないパラメータ、MM：Michaelis-Menten

V1：中心コンパートメントの分布容積、k12, k21, k13, k31：コンパートメント間の1次速度定数、t_{lag}：吸収のラグタイム、K_a：0次の吸収速度定数、k_a：1次吸収速度定数、

V_{max,a}：最大吸収速度、K_{m,a}：Michaelis定数、k10：中心コンパートメントからの消失速度定数、

V_{max}：最大消失速度、K_m：Michaelis定数、MRT：平均吸収時間、MAT：平均吸収時間、CL：クリアランス

※：吸収過程のパラメータについては、測定薬物が活性代謝物の場合、親薬物からの変換速度定数となる。

フィールド名	タイプ	例
説明		
1. 代表医薬品コード	コード	101338206
生物学的に同等と考えられる医薬品（同一販売名）の HOT コードから、最も番号が小さいものを用いる。		
2. 含量名	テキスト	塩酸イミプラミン
製剤に含まれる成分の化学名		
3. 成分単位	コード	mg
2. の単位。新たにコード化。		
4. 含量分子量	数値	316.87
2. の分子量		
5. 測定薬物番号	数値（整数型）	2
一つの代表医薬品コードの中での 6. の通し番号		
6. 測定薬物名	テキスト	デシプラミン
体内動態を考慮すべき成分名または活性代謝物名		
7. 測定薬物分子量	数値	266.37
6. の分子量		
8. バイオアベイラビリティ	数値	
6. のバイオアベイラビリティ。6. が活性代謝物などの場合は空欄。		
9. 由来	数値（整数型）	1
6. が製剤に含まれている成分であれば 0、他の成分から生じるものであれば、親化合物の測定薬物番号（5.）。例では、101338206 の 1 から生成する活性代謝物であることを示す。		
10. 消失経路	コード	1
6. の消失経路。肝代謝；1、腎排泄；2、肝・腎；3、その他；4		
11. 腎寄与率	数値	0.2
6. の体内からの消失における腎排泄の寄与率（%）（0～100 の数値）		
12. 蛋白結合率	数値	75.2
6. の蛋白結合率（%）（0～100 の数値）		
13. 食事の影響	コード	0
6. の体内動態におよぼす食事の影響について、定性的に新たにコード化。（影響なし；0、効果に影響を及ぼすような影響はない；1、吸収低下；2、吸収遅延；3、吸収増大；4、影響不明；5、 . . . ）		
14. 適用時期	コード	00001000010000101
食事・睡眠などとの関係で使用できる時期とできない時期を示す。起床時、朝食前、朝食直前、朝食直後、朝食後、朝食食間、昼食前、昼食直前、 . . . 、夕食後、夕食間、就寝前について、適用可であれば1、適用不可であれば0で示す。例は、毎食後または就寝前にのみ使用可である場合を示す。		

図 1 体内動態メインデータベースのフィールド構成

例：塩酸イミプラミン投与時に生成される活性代謝物であるデシプラミンについてを DB 化する例を示している。

代表医薬品 コード	含量名	成分単位	含量 分子量	測定薬物 番号	測定薬物名	測定薬物 分子量	B.A. (%)	由来	消失経路	腎 寄与率 (%)	蛋白結合率 (%)	食事の影響	適用時期
111411901	レボフロキサシン	mg	370.38	1	レボフロキサシン	370.38	0	腎排泄		98.7	33.5	効果に影響を およぼすような 影響はない	1111111111111111
101577501	マレイン酸 フルボキサミン	mg	434.41	1	フルボキサミン	318.34	54.4	肝代謝			81	効果に影響を およぼすような 影響はない	1111111111111111
101338206	塩酸イミプラミン	mg	316.87	1	イミプラミン	280.41	42.1	肝代謝			85	効果に影響を およぼすような 影響はない	00001000010000101
101338206	塩酸イミプラミン	mg	316.87	2	デシプラミン	266.37	1	肝代謝		0.2	75.2	影響はない	00001000010000101

☐ : 実際にはコード化する

図 2 体内動態メインデータベースに基づくデータベース化例

例：クラビット錠の含有成分はレボフロキサシンで、血中濃度測定対象薬物はレボフロキサシンである。

● ルボックス錠の含有成分はマレイン酸フルボキサミンで、血中濃度測定対象薬物はフルボキサミンである。

トフラニール錠の含有成分は塩酸イミプラミンで、血中濃度測定対象薬物（体内動態の考慮対象となる物質）は含有成分である。

イミプラミン（測定薬物番号；1）と活性代謝物（由来；1）であるデシプラミン（測定薬物番号；2）である。

この例のように体内動態を考慮する対象物質の数に対応したレコードを付与する。

フィールド名	タイプ	例
説明		
1. 代表医薬品コード	コード	101411901
体内動態メインデータベースの代表医薬品コード		
2. 測定薬物番号	コード	1
体内動態メインデータベースの測定薬物番号		
3. 体内動態における過程	コード	1
機能蛋白質が消失にかかわるのであれば 1、吸収過程において機能するのであれば 2 としてコード化。		
4. 機能蛋白質が機能する組織	コード	1
肝臓；1、腎臓；2、消化管；3		
5. 機能蛋白質名	コード	CYP1A2
測定薬物が基質となって相互作用する機能蛋白質名		
6. 寄与率	数値	75
代謝あるいは吸収過程における寄与率 (%)。(0 ~100 の数値)		
7. K_i 値	数値	9.2
8. 単位	コード	2
7. の単位。mM；1、 μ M；2、nM；3 としてコード化。		
9. 典型的基質に対する阻害の程度	コード	1
<i>in vitro</i> における典型的基質に対する阻害の程度。± 20% 以内；0、20% を超えて 50% 以内；1、50% を超える；2 など。新たにコード化。		
10. 活性を 50% 阻害する投与量	数値	200
単位は[体内動態メインデータベースの成分単位]/日		
11. 臨床用量における阻害の程度	コード	1
なし；0、軽度；1、中程度；2、高度；3、最高度；4、不明；5 など。新たにコード化。		
12. 最大誘導倍率	数値	
活性が最大何倍誘導されるかを示す。		
13. 50% の誘導を与える投与量	数値	
単位は[体内動態メインデータベースの成分単位]/日		
14. 誘導の速度定数	数値	
単位は/日		

図 3 機能蛋白質関連データベースのフィールド構成

例：「消失過程において、肝臓の CYP1A2 により、代謝され、その寄与率は 75% である。また、*in vitro* 試験における K_i 値は 9.2 μ M と報告されている。CYP1A2 の典型的基質に対する *in vitro* での阻害の程度は約 45% であり、活性を 50% 阻害する投与量は 200 mg/日、臨床用量における阻害の程度は中程度。」という内容を DB 化した例を示す。

代表医薬品 コード	測定薬物体内動態 番号	での過程	組織	機能蛋白質名	寄与率 (%)	阻害		誘導				
						Ki	単位	典型的基質に対 する阻害の程度	Kd 50	臨床での 阻害の程度	最大 誘導倍率	Kd 50 誘導の 速度定数
101577501	1	消失	肝臓	CYP1A2	20	0.18	μM	2	100	最高度		
101577501	1	消失	肝臓	CYP2C19				1		中等度		
101577501	1	消失	肝臓	CYP2D6	80	8.2	μM	0		軽度		
101577501	1	消失	肝臓	CYP3A4				0		軽度		
101338206	1	消失	肝臓	CYP1A2	5							
101338206	1	消失	肝臓	CYP2D6	80							
101338206	1	消失	肝臓	CYP2C19	10							
101338206	1	消失	肝臓	CYP3A4	5							

□ : 実際にはコード化する

例 : 「ルボックス錠 (#101577501) の消失にかかわる肝臓の機能蛋白質は、CYP1A2 と CYP2D6 であり、代謝における寄与率は、それぞれ 20%、80% である。また、肝臓における CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 を阻害し、その程度は *in vitro* では、Ki 値 0.18 μM から推定されるように CYP1A2 に対して強力である。臨床用量での阻害の程度は、CYP1A2 に対して最高度で、100 mg / 日の投与量で CYP1A2 による代謝を阻害する。」という内容を DB 化した例を示す。

：「トフラニール錠の成分である塩酸イミプラミン (#101338206) の消失にかかわる肝臓の機能蛋白質は、CYP1A2、CYP2D6、CYP2C19、CYP3A4 であり、代謝における寄与率は、それぞれ 5%、80%、10%、5% である。」という内容を DB 化した例を示す。

※ : 上述の例に含まれるデータは実際の値ではない。

図 4 機能蛋白質関連データベースによるデータベース化例

クラビット錠とクラビット細粒は生物学的に同等である。

ウインタミン錠 12.5 mg、25mg、50 mg、100 mg、細粒は生物学的に同等である。

【上記記載のデータベース化例】

代表医薬品コード	同等コード	剤形	含量 (規格)
111411901 (クラビット錠)	111411901	錠剤	100
111411901 (クラビット錠)	111410201	細粒	100
101247701 (ウインタミン錠 12.5 mg)	101247701	錠剤	12.5
101247701 (ウインタミン錠 12.5 mg)	101248401	錠剤	25
101247701 (ウインタミン錠 12.5 mg)	101249102	錠剤	50
101247701 (ウインタミン錠 12.5 mg)	101250701	錠剤	100
101247701 (ウインタミン錠 12.5 mg)	101256901	細粒	100

剤形 : 同等コードを有する医薬品の剤形、実際にはコード化する。

含量 (規格) : 同等コードを有する医薬品の含量 (規格)、単位体内動態メインデータベースの成分単位とする。

* : 散剤については 1 g 中の含量を示す。

図 5 生物学的同等製剤データベースによるデータベース化例

フィールド名	タイプ	例
説明		
1. 臨床試験条件	コード	A111411901-01
主キーおよび臨床試験結果 データベース とのリレーションのためのキーとして使用。		
2. 代表医薬品コード	コード	111411901
生物学的に同等と考えられる医薬品（同一販売名）のHOTコードから、最も番号が小さいものを用いる。		
3. 測定薬物番号	数値（整数型）	1
一つの代表医薬品コードの中での測定薬物名の通し番号		
4. 投与量（下限）	数値	100
臨床試験における投与量の下限		
5. 投与量（上限）	数値	200
臨床試験における投与量の上限		
6. 投与量単位	コード	mg
4. と 5. の単位。新たにコード化。		
7. 投与方法	コード	経口投与
臨床試験における投与方法。新たにコード化。		
8. 対象	コード	健常成人男子
臨床試験における被験者の特性。新たにコード化。		
9. クレアチンクリアランス	数値	120
臨床試験における被験者のクレアチンクリアランス (mL/min)		
10. 投与時期	数値	0.5
臨床試験における投与時期。食事に対する相対時刻を示す。新たにコード化。（空腹時；-99、食直後；0.1、食後 30 分；0.5）		
11. 解析のモデル式	コード	1110
体内動態の解析に使用するモデル式を示す。1 桁目はコンパートメントの数、2 桁目は吸収過程、3 桁目は消失過程、4 桁目は活性代謝物か否かを示している（詳細は表 1）。 例は、吸収と消失が 1 次速度式に従う 1-コンパートメントモデルによる親化合物についての解析であることを示す。		

図 6 臨床試験条件データベースのフィールド構成

例：クラビット錠を健常成人男子に 100、および 200 mg を食後単回投与し、1-コンパートメントモデルにより解析したという臨床試験条件を DB 化する例を示している。

代表医薬品 コード	測定薬物 番号	投与量		投与方法	対象	Ccr (mL/min)	投与時期	解析モデル				臨床試験条件
		下限	上限					単位	コンパートメント数	吸収	消失	
111411901	1	100	200	mg	po	健康成人男子	0.5	1	1	1	0	A111411901-01
111411901	1	100	100	mg	po	健康成人男子	-99	1	1	1	0	A111411901-02
101577501	1	25	200	mg	po	健康成人男子	0.5	1	1	1	0	A101577501-01

□: 実際にはコード化する用語を示している

図 7 臨床試験条件データベースによるデータベース化例

1レコード目: クラビット錠を健康成人男子に 100、および 200 mg を食後単回投与した臨床試験結果について、吸収と消失が 1 次速度式に従う 1-コンパートメントモデルにより含有成分の体内動態を解析する。

2レコード目: クラビット錠を健康成人男子に 100 mg、空腹時に単回投与した臨床試験結果について、吸収と消失が 1 次速度式に従う 1-コンパートメントモデルにより含有成分の体内動態を解析する。

3レコード目: ルボックス錠を健康成人男子に 25 ~ 200 mg を食後単回投与した臨床試験結果について、吸収と消失が 1 次速度式に従う 1-コンパートメントモデルにより含有成分の体内動態を解析する。

臨床試験条件	体内動態パラメータ*	数値
A111411901-01	ka	11.67
A111411901-01	k10	0.18
A111411901-01	V1	1.19
A111411901-01	Cmax	1.22
A111411901-01	Cmaxの S.D.	0.08
A111411901-01	AUC _{0-∞}	7.46
A111411901-01	AUC _{0-∞} の S.D.	0.36
A111411901-01	t max	0.92
A111411901-01	t max の S.D.	0.31
A111411901-02	ka	15.75
A111411901-02	k10	0.14
A111411901-02	V1	1.10
A111411901-02	Cmax	1.36
A111411901-02	Cmaxの S.D.	0.16
A111411901-02	AUC _{0-∞}	10.42
A111411901-02	AUC _{0-∞} の S.D.	0.43
A111411901-02	t max	0.82
A111411901-02	t max の S.D.	0.18

*: 実際にはコード化する

図 8 モデルパラメータデータベースによるデータベース化例

ka、k10、V1 は、臨床試験条件 DB に格納している解析モデルにより算出したパラメータの値である。Cmax、AUC、t max とこれらの各パラメータの S.D. は解析モデルによらない値を示す。

資料 I-2

**薬物体内動態に基づく、消失動態が変動している患者に対する
最適薬物投与設計支援のためのアルゴリズム**

厚生労働科学研究 電子カルテ研究班
「電子カルテのための処方設計支援システムの基盤技術の研究と
コンポーネントの開発」

研究代表者：澤田康文

薬物の効果や副作用は、その AUC、最低血漿中濃度 (Cmin)、又は最高血漿中濃度 (Cmax) などに依存する。このため、臓器障害患者、薬物相互作用が生じている患者などに対する薬物投与設計を支援するコンピュータシステムにおいては、それらの患者における定常状態下の薬物動態に関して、これらの parameter(s) を、健常人における parameter(s) と一致させるような投与設計法が必要となる。

ここでは、便宜上腎障害患者（透析患者を含む。以下同じ）を例にとり、薬物体内動態に基づく最適投与設計のためのシステムを実現するためのアルゴリズムを構築した結果を説明する。（消失動態が変化している患者に関してはすべて本アルゴリズムによる投与設計が適用可能である。）

以下に、 R_{renal} （薬物の消失における腎寄与率）を用いて、腎障害患者における定常状態下の薬物動態を、健常人における定常状態下の薬物動態と以下の Methods 1~4 によって一致させるため、1 回の投与量（1 回量）と投与間隔の算出 procedure を示す。

- Method 1 1 回量又は投与間隔を調節することにより、両者の AUC を一致させる。
- Method 2 1 回量又は投与間隔を調節することにより、両者の Cmin を一致させる。
- Method 3 1 回量又は投与間隔を調節することにより、両者の Cmax を一致させる。
- Method 4 1 回量と投与間隔の双方を調節することにより、両者の Cmax と Cmin の双方を一致させる。

なお、AUC を一致させることは、平均血中濃度を一致させることと同義であることに注意していただきたい。

[1] Method 1

薬物の一日投与量と一日の AUC との関係は式 (6) で表される。

$$AUC = D \cdot F / CL \quad (1)$$

ここで、D、F 及び CL はそれぞれ一日投与量、バイオアベイラビリティ及び全身クリアランスを表す。

また、CL は腎クリアランス CL_r と腎外クリアランス CL_{nr} の和であるが、 CL_r 及び CL_{nr} は以下の (2-1) 及び (2-2) 式で表される。

$$CL_{nr} = CL \cdot (1 - R_{renal}) \quad (2-1)$$

$$CL_r = CL \cdot R_{renal} \cdot CL_{cr} / 120 \quad (2-2)$$

したがって、腎障害患者における全身クリアランス CL^* は、以下の (3) 式で表される。

$$CL^* = CL \cdot (1 - R_{renal}) + CL \cdot R_{renal} \cdot CL_{cr} / 120 \quad (3)$$

(1) 式及び (3) 式より、健常人における AUC と同じ AUC を得るために必要な腎障害患者における一日投与量 D^* は、式 (4) により与えられる。

$$D^* = D \cdot CL^* / CL = D \cdot \{1 - R_{renal} \cdot (120 - CL_{cr}) / 120\} \quad (4)$$

また、投与間隔 (hr) と 1 回量をそれぞれ T、 D_1 とすると、一日投与量 D は以下の (5) 式で表される。

$$D = 24 \cdot D_1 / T \quad (5)$$

したがって、腎障害患者において 1 回量又は投与間隔を調整することにより AUC を一致させるための 1 回量 D_1^* 又は投与間隔 T^* は、それぞれ (6-1) 又は (6-2) 式で表される。

$$D_1^* = D_1 \cdot \{1 - R_{renal} \cdot (120 - CL_{cr}) / 120\} \quad (6-1)$$

$$T^* = T / \{1 - R_{renal} \cdot (120 - CL_{cr}) / 120\} \quad (6-2)$$

[2] Method 2

薬物を等間隔で連続投与時の定常状態における血中濃度推移 C_{pss} は、時刻 t、1 回量 D_1 、及び投与間隔 T の関数となり、1-compartment model 及び 2-compartment model に従う場合、それぞれ (7-1) 及び (7-2) 式で表すことができる。

$$C_{pss}(t, D_1, T) = \frac{D_1 \cdot F}{V_1} \frac{ka}{ka - ke} \left[\frac{e^{-ke \cdot t}}{1 - e^{-ke \cdot T}} - \frac{e^{-ka \cdot t}}{1 - e^{-ka \cdot T}} \right] \quad (7-1)$$

$$C_{pss}(t, D1, T) = \frac{(H+I) \cdot e^{-ka \cdot t}}{1 - e^{-ka \cdot T}} + \frac{H \cdot e^{-\alpha \cdot t}}{1 - e^{-\alpha \cdot T}} + \frac{I \cdot e^{-\beta \cdot t}}{1 - e^{-\beta \cdot T}} \quad (7-2)$$

ここで、腎障害患者においてはそれぞれ(7-1)又は(7-2)式の ke 及び k_{10} を、以下の式(8-1)及び(8-2)で表される ke^* 及び k_{10}^* で置き換えることで、腎障害患者における血中濃度推移 $C_{pss}^*(t, D1, T)$ を算出することができる。

$$ke^* = ke \cdot \{1 - R_{renal} \cdot (120 - CL_{cr}) / 120\} \quad (8-1)$$

$$k_{10}^* = k_{10} \cdot \{1 - R_{renal} \cdot (120 - CL_{cr}) / 120\} \quad (8-2)$$

また、最低血中濃度は投与直前、すなわち $t=0$ において得られる。

したがって、1回量を調節することで腎障害患者における C_{min} を健常人におけるそれと一致させるためには、以下の式(9-1)を満たすような $D1^*$ を算出すればよい。

$$C_{pss}^*(0, D1^*, T) = C_{pss}(0, D1, T) \quad (9-1)$$

この $D1^*$ は、(10)式で表される。

$$D1^* = D1 \cdot C_{pss}(0, D1, T) / C_{pss}^*(0, D1, T) \quad (10)$$

一方、投与間隔 T を調節することで腎障害患者における C_{min} を健常人におけるそれと一致させるためには、以下の(14-2)式を、 T^* について数値的に解くことにより得られる。

$$C_{pss}^*(0, D1, T^*) = C_{pss}(0, D1, T) \quad (9-2)$$

[3] Method 3

1回量 $D1$ を調節することで腎障害患者における C_{max} を健常人におけるそれと一致させるためには、まず、最大の $C_{pss}(t, D1, T)$ 及び $C_{pss}^*(t, D1, T)$ を与える時刻 t 、すなわち t_{max} 及び t_{max}^* を数値的に求める(ここで、 t_{max} と t_{max}^* は必ずしも等しくないことに注意する必要がある)。

すると、 $D1^*$ は、(11)式で表される。

$$D1^* = D1 \cdot C_{pss}(t_{max}, D1, T) / C_{pss}^*(t_{max}^*, D1, T) \quad (11)$$

なお、1-compartment model に従う場合、式(7-1)を微分したものを0とおくことにより、解析的に t_{max} を求めることが出来る。解析解を式(12)に記す。

$$t_{max} = \frac{\ln \{ka \cdot (1 - e^{-ke \cdot T})\} - \ln \{ke \cdot (1 - e^{-ka \cdot T})\}}{ka - ke} \quad (12)$$

一方、投与間隔 T を調節することで腎障害患者における C_{max} を健常人におけるそれと一致させるためには、以下の(13)式を、 T^* について数値的に解くことにより得られるが、 t_{max}^* は T^* の値により変化するため、数値解の算出にあたっては注意が必要となる。

$$C_{pss}^*(t_{max}^*, D1, T^*) = C_{pss}(t_{max}, D1, T) \quad (13)$$

[4] Method 4

1 回量と投与間隔の双方を調節することにより C_{max} と C_{min} の双方を一致させるためには、(14-1)及び(14-2)式の連立方程式を満たすの数値解 $D1^*$ 及び $T1^*$ を求める必要がある。

$$C_{pss}^*(0, D1^*, T^*) = C_{pss}(0, D1, T) \quad (14-1)$$

$$C_{pss}^*(t_{max}^*, D1^*, T^*) = C_{pss}(t_{max}, D1, T) \quad (14-2)$$

これは、以下の解法により非連立として数値的に解くことが出来る。まずターゲットとする C_{max} と C_{min} の比 $K = C_{pss}(t_{max}, D1, T) / C_{pss}(0, D1, T)$ を求める。薬物動態が線形であれば、 K は $D1$ に依存せず T のみによって規定されるため、続いて、 $K = C_{pss}^*(t_{max}^*, D1, T^*) / C_{pss}^*(0, D1, T^*)$ を与える投与間隔 T^* を数値的に求める(ここで、Method 3 と同様、 t_{max}^* は投与間隔 T^* の関数でもあるので注意が必要である)。

最後に、 $D1^*$ を(15)式により求める。

$$D1^* = D1 \cdot C_{pss}(0, D1, T) / C_{pss}^*(0, D1, T^*) \quad (15)$$