

図 15. 東京大学病院における治験管理センター新設時の組織図
 治験薬管理、事務、事前審査、コーディネーターの4部門で構成され、医師、薬剤師、看護師、事務員がそれぞれの役割を分担する。

験問題小委員会が設置され、その中に「治験問題ワーキンググループ」が設置されて、その座長を伊賀が務めることとなり、そこでの検討結果は「国立大学病院における医薬品などの臨床研究のあり方について」としてまとめられた。特に治験受託経費に関するポイント制の導入など治験受け入れ態勢の透明化が図られたことは、画期的であり、その後、このシステムは国立大学病院のみでなく、国立病院をはじめ私立大学病院などに取り入れられ、現在のわが国の治験実施体制に大きく貢献している。

その後「治験管理センター」は、平成13年4月に予算化された病院組織の一つとして「臨床試験部」となり医師主導の臨床試験を含め広範な臨床研究支援体制が整備された。

8) 薬物動態解析(TDM)業務の展開³⁵⁻³⁷⁾

薬物動態解析(TDM)業務は、特に治療域の狭い薬剤の適正使用には不可欠のものであり、病棟業務の展開にも極めて有効な業務といえる。当院での歴史は古くそのスタートは昭和60年代にさかのぼり、保険適用となる以前から抗てんかん薬を中心に先駆的に取り組んできた。その後長く、抗てんかん薬、抗不整脈薬などのルーチン的な測定が行われてきたが、近年、医療の高度化とともに特に移植医療における免疫抑制剤の投与設計に不可欠の業務としてTDMが大きなウエイトを占めるようになった。図16に平成元年からのTDM測定件数の推移を示したが、平成8年に生体肝移植が開始されてから、急激に免疫抑制剤の測定件数が増加していることがわか

る。現在では、図17には示すように、タクロリムスを主とする免疫抑制剤が全測定件数の約7割に達している。

今後は患者固有の遺伝子情報にもとづいた理論的・合理的な薬物療法の個別化へ向けて、特に薬剤反応性に対する代謝酵素のSNPsのゲノム解析によって、表3に示すように、多くの薬剤について遺伝子多型から表現型の予測が可能となり、ゲノム解析に基づいてTDMがテーラーメイド医療貢献する日も近いであろう。

2. 教育・研修システムの構築³⁸⁻⁴⁴⁾

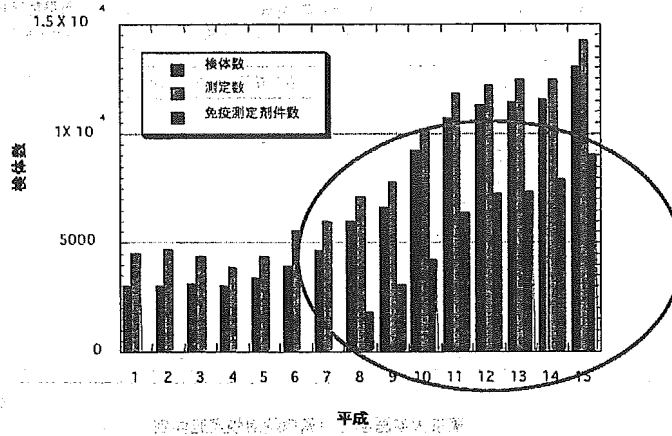
大学病院の使命である教育においては、医学と薬学の接点としての役割を果たすべく、卒前・卒後教育、卒後研修の充実、研究活動の推進を図ってきた。平成12年度からは医学部3、4年生の臨床実習(BST)も開始され、医学教育における役割もさらに重いものになっている。表4に平成元年度から平成15年度までの医学部、薬学部学生実習、学外からの受託実習生、卒後の薬剤師研修生などの受け入れ実績を示した。

1) 医学部学生の臨床実習(BST)

医学部学生の臨床実習(BST)は、平成12年度から「臨床薬学実習」として開始された。実習期間は5日間で、当初は医学部3年生、4年生で構成された5から12名のグループを通年で約100名を受け入れた。実習目的はあくまでも医師としての臨床に直結した実習内容とし、医薬品の適正使用に必須の処方せんの書き方、医薬品の取り扱い方、臨床薬物動態学、TDM、DIを中心に、調剤実習、製剤実習を含め、テキストを作成しカリキュラム

高度先進医療とTDM

TDM 測定件数の推移



医療の発展に伴い、血中薬物濃度の適正な管理のもとに治療をすすめる必要性のある薬物・疾患が増加している。中でも、生体部分肝移植をはじめとした臓器移植における免疫抑制療法時の免疫抑制剤のTDM (タクロリムス、シクロスポリン)は、移植による拒絶反応および薬物による副作用を防ぐために非常に重要となっている。TDM部門においても、生体部分肝移植後の患者の免疫抑制剤のモニタリングを時間内・時間外を問わず頻回に行い、適正な薬物療法の実現に貢献している。

図16. TDM測定件数の推移(平成元年～平成15年)
平成8年から生体部分肝移植の開始によって測定件数が急激に上昇している。

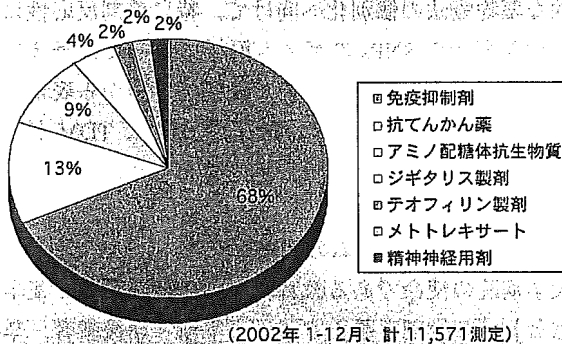


図17. TDMにおける免疫抑制剤の割合(平成13年)
移植医療の進展にともなって全測定件数の7割近くが免疫抑制剤となっている。

本学学生については、薬学部へ進学が決まった2年生に対する薬学概論において、集中講義(1.5時間)を担当し、3年生に対しては、必修科目「医療薬学Ⅰ」(後期1単位)と病院薬学実習(見学2日、演習3日)を、4年生に対しては、選択科目「医療薬学Ⅱ・医薬品情報学」(前期1単位)と病院薬学実習(実習5日)を担当している。必修科目および病院実習については、いずれもテキストを毎年作成し効果的な講義、実習を行っている。

他大学学生については、卒前の病院実習生(受託実習生)として、3年次春季と4年次夏季休暇期間に10~20名を全国規模で受け入れている。実習対象は卒業後研修生を希望する者としており、毎年半数以上の実習生が研修生として入部している。実習期間は2週間で、実習テキストを用いカリキュラム(図19)に従って各部門の職員が講義および実習指導を行っている。

薬学系大学院学生については、修士課程学生を対象に隔年に医療薬学特論(1単位)を開講している。また、特別演習については、薬剤部に配属されている修士および博士課程学生に対して、担当教官による直接的な実習指導と学部学生を含め全体で行う研究室ゼミおよび毎週開催するリサーチミーティングでの質疑を通じた指導を行っている。さらに薬剤部全職員が参加する外部講師による教育講演を含むコロキウムや処方実例を中心とした実務検討会、後述する薬剤部主催の卒業後薬剤師研修会

に従って実施した(図18)。実習後のアンケートではBSTに対する学生の評価では、大部分の学生が「大変役立った」、「ある程度役立った」との回答が得られた。

現在は卒業後臨床研修の必須化にともない、BSTの全体のカリキュラムも大幅に見直され一部の診療科では選択制も取り入れられたが、薬剤部での実習は3日間に短縮されたものの、必修実習として全学生に実施されている。

2) 薬学部学生・大学院生への教育

薬学部学生への教育については、本学と他大学の学部学生を対象とした、講義、実習を行っている。

表3. 遺伝子多型性を示す代謝酵素と変異遺伝子, 遺伝子型から表現型への予測性

薬物代謝酵素	すでに報告された変異遺伝子の数と代表的な遺伝子の頻度 (日本人)	遺伝子型による表現型の予測性
NAT2 代謝を受ける薬物	14個 (NAT*5B : 2.4%, 6A : 19%, 7B : 10%) イソニアジド, プロカインアミド, サラソスルファピリジン	日本人, 欧米人ともに 100%可能
CYP2C9 代謝を受ける薬物	4個 (Cys144 : 0%, Leu359 : 2%) トルブタミド, フェニトイン, ワルファリン, NSAIDs	日本人, 欧米人ともに一部可能
CYP2C19 代謝を受ける薬物	4個 (m1 : 31%, m2 : 13%) オメプラゾール, ランソプラゾール, ラベプラゾール, パントプラゾール, メフェニトイン, メフォバルピタール, イミプラミン, クロミプラミン, ジアゼパム	日本人は 100%可能 欧米人は 98%程度可能
CYP2D6 代謝を受ける薬物	22個 (CYP2D6*10A : 0.6%, 10B : 39%, 10C : 7%) アミトリプチリン, クロミプラミン, デシプラミン, イミプラミン, ノルトリプチリン, プロプラノロール, メトプロロール, チモロール, フルフェナジン, ヘルフェナジン, エンカイニド, フレカイニド, プロパフェノン, テオリダジン, ハロベリドール, コデイン, デキストロメトルファン, スバルティン	日本人は 30%程度可能 欧米人は 95%程度可能
DPD 代謝を受ける薬物	3個 (5-splicing site : 0%, Asp534 : 7%, Val543 : 7%) カルモファール, テガファール, ドキシフルリジン, フルオロウラシル	日本人, 欧米人ともに不明
TPMT 代謝を受ける薬物	8個 (TPMT*2 : 7%, TPMT*3A : 7%, 3C : 7%) メルカプトプリン, アザチオプリン	日本人は不明 欧米人は 98%程度可能

表4. 年度別学生および薬剤部研修生の受入数

年度	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15
受託実習生	119	100	78	92	116	62	71	91	101	119	98	86	93	55	76
うち薬大薬学部生	41	52	44	34	45	44	41	48	70	56	64	60	40	26	37
研修薬剤師	31	29	36	27	39	30	34	28	26	34	23	17	24	30	20
薬学部卒業実習生	5	1	1	3	6	7	6	4	4	4	4	3	3	4	0
うち他大薬学部生					2	2	3								
大学院生	0	2	3	4	3	7	7	10	9	7	8	11	10	7	9
医学部学生臨床実習(BST)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	71	201	-	102
医学部研究生	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0
受託研究員	0	0	0	0	1	1	1	1	0	2	3	0	0	0	0
合計	155	132	118	126	167	110	122	135	141	167	137	188	331	96	207

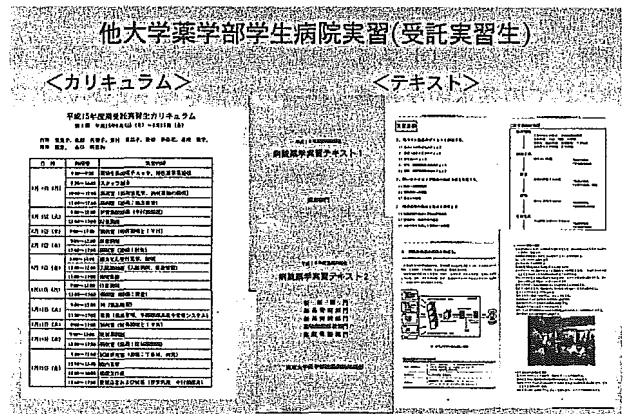


図19. 他大学薬学部学生(受託実習生)のカリキュラムとテキスト
全国の薬科大学, 薬学部学生を対象とし, 春季および夏季休暇に2週間の実務実習を行っている。

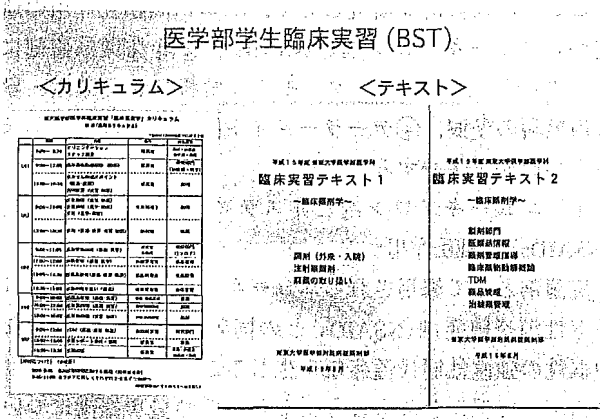


図18. 医学部学生臨床実習(BST)のカリキュラムとテキスト
専用のテキストを用いて臨床薬剤学の実習として処方せんの書き方, 医薬品の取り扱い方, 臨床薬物動態学, TDM, DIなどを実習を通して学ばせる。

へ出席させ医療現場に直結した臨床薬学教育を行っている。

3) 薬剤師の卒後研修

現時点では, 全国的には極めて不十分である薬剤師の卒後研修においては, 当薬剤部では明治以来薬剤師の1年間の実務研修を行っており, 毎年20~30名の新卒薬剤師の研修を全国規模で受け入れ, 研修終了後当院はもとより多くの関連施設を中心に活躍している。研修は4月のプレ研修に始まり, 薬剤師免許取得後は本研修となり, 5月から翌年3月までの11カ月にわたり, 部門別の

東京大学医学部附属病院薬剤部における研修生の年間スケジュール

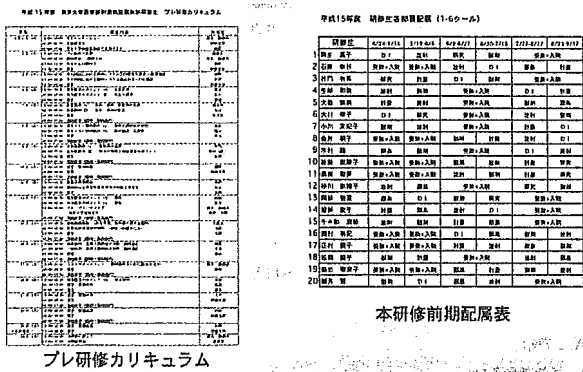


図 20. 薬剤部における研修生の年間スケジュール
1カ月のプレ研修と11カ月の本研修が行われ、調剤部門、製剤部門、病棟部門、情報・研究部門で専用のテキストを用いて、実務実習を通して薬剤師としての基本的な知識と技能を習得させる。

カリキュラム、テキストによって基礎研修と応用研修を行っている。基礎研修では、調剤部門(受付・計数、計量、注射、入院)、製剤部門(IVH 調製等)、薬品管理部門、情報・研究部門(DI 業務、TDM 等)において、病院薬剤師としての基本的な知識と技能の取得させるための実務研修が行われる(図20)。3週間を1クールとして10月半ばまでに基礎研修を終え、その後は調剤、製剤部門を中心に院外研修も含めた応用研修によってレベルアップを図っている。研修生からは、毎週研修報告書を、また指導職員からは、1クール終了ごとに詳細な評価を得て研修指導の改善や、個別指導によって研修の効果を高めている。

4) 薬剤師の生涯研修

研修生修了者および関連病院の薬剤師を対象とした生涯研修のための研究会を毎年定期的で開催している。

平成7年5月から年4回定期的に開催している「処方と薬の情報研究会」は、疾患別テーマにより病態概論と処方実例に基づいた医薬品情報について、薬剤部職員による講義と参加者からの質疑応答からなり、平成15年11月までに42回開催され、延べ6558名が参加している。この内容は、雑誌「薬局」(南山堂)に3年間にわたって連載され、その後、薬局別冊「医薬品適正使用のための処方と薬の情報」、「同 PART II」として刊行されている。また、平成2年に第1回を開催した「病院薬学研究会」は、外部からの医師などの講師も招き、最近の話題をテーマとした研究会で、平成15年度までに17回開催され、延べ2946名が参加している。

一方、平成4年11月から、東京都薬剤師会の協力のもとに保険薬局薬剤師を対象とした「薬-薬連携」の推進

を図り、地域医療に貢献するための勉強会として「調剤技術研究会」を毎月1回土曜日の午後で開催することとした。この研究会は、①院外処方せんの広域拡散に伴う処方せん応需薬局との種々の問題の解決と情報交換の場の提供、②各薬剤師会および保険薬局との連携の強化、③保険薬局薬剤師の卒後研修の場としての役割、④参加者を介した地域薬剤師への技術および情報の伝達、⑤基幹病院として院外処方せんの広域拡散の推進を目的としている。開催形式は、3回で1クールとなっており、1. 処方鑑査(処方例を用いた質疑応答形式)、2. 計量調剤(実技研修)、3. 服薬指導(ロールプレイング形式)で構成されている(図21)。平成16年2月までに133回開催され、毎回20~30名、延べ約3500名の参加者となっている。

3. 臨床研究の展開とその応用

高次医療に対応した薬剤業務と医学・薬学教育を支える研究活動においては、臨床に基盤を置いた基礎から臨床応用に至る幅広い研究を展開しており、これらの成果を日本薬学会、日本医療薬学会を始めとする国内外の各種学会、シンポジウムで発表してきた。これらの成果は、国内外の学術誌への発表、さらに年間50編を超える総説・解説記事にまとめられ医療薬学の進展に大きく貢献している。これらの研究活動によって、大学院在籍者以外の現業に携わる薬剤師職員からも、新体制となった平成2年以降すでに8名が東京大学から薬学博士号を取得しており、大学院および研究生として在籍した課程博士、論文博士を加えると、博士号取得者はこれまでに15名となっている。さらに、15年度末までに3名が博士論文の発表を終えている。一方、修士号取得者は平成15年春までに32名を数え、遜色ない実績を残している。

ここでは代表的な研究として、①薬物間相互作用の研究からニューキノロン剤とNSAIDs、②非循環系薬剤によるQT延長、③レセプターモデル解析による薬効・副作用発現の予測、④テーラーメイド医療へ向けての臨床研究の概略を紹介する。

1) ニューキノロン剤と非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)の相互作用⁴⁵⁻⁵⁰⁾

抗菌剤として繁用されるニューキノロン剤と非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)との同時服用による重篤な中枢性の強直性間代性痙攣を生じることが1980年代後半に相次いで報告されるようになり、その発現機構についての基礎から臨床的に至る研究が数多くなされた。表5に市販されている代表的なニューキノロン剤と非ステロイド性消炎鎮痛剤との相互作用に関する添付文書上の記載内容を示したが、ここに示したニューキノロン剤間においても「併用禁忌」、「慎重投与」、「類薬で報告あり」とその相互作用のリスクの程度にも大きな開きがあることがわかる。われわれはこのリスクを定量

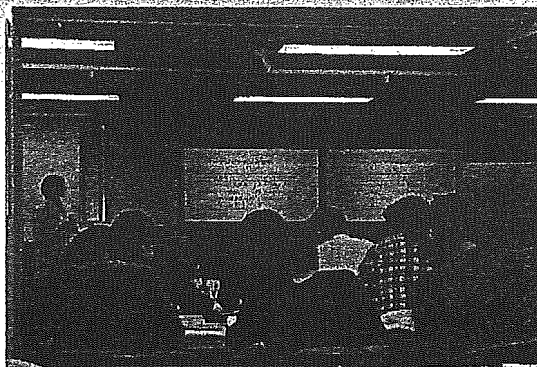
調剤技術研究会の開催
—薬業連携と円滑な院外処方せんの発行—

<調剤技術研究会の概要>

- ・月1回、3ヶ月で1クール
- ・開催回数 120回(平成15年1月現在)
- ・参加人数1回約30名(延べ3,600名)

調剤技術研究会の内容

- 第1回 処方指針
- (1) 処方指針の重要性
 - (2) 処方指針の作成手順
 - (3) 処方指針の活用
 - (4) 処方指針の活用事例
 - (5) 処方指針の活用事例
 - (6) 処方指針の活用事例
 - (7) 処方指針の活用事例
 - (8) 処方指針の活用事例
- 第2回 計量調剤
- (1) 計量調剤の重要性
 - (2) 計量調剤の活用事例
 - (3) 計量調剤の活用事例
 - (4) 計量調剤の活用事例
 - (5) 計量調剤の活用事例
 - (6) 計量調剤の活用事例
 - (7) 計量調剤の活用事例
 - (8) 計量調剤の活用事例
- 第3回 服薬相談(服薬指導)
- (1) 服薬相談の重要性
 - (2) 服薬相談の活用事例
 - (3) 服薬相談の活用事例
 - (4) 服薬相談の活用事例
 - (5) 服薬相談の活用事例
 - (6) 服薬相談の活用事例
 - (7) 服薬相談の活用事例
 - (8) 服薬相談の活用事例



保険薬局の方々からの感想

相互作用など最新の情報が各薬剤師に初級に比べて
教育目的ではなく、実際に活用できる薬剤が多く役立つ
と感じている(初級の場合に多いが実用性が高い)
力強い情報であり、回答するなど緊張感があった
個々の問題は問いての経験が非常に多かった
お薬相談(経験した人が非常に多かった)
薬剤師への問い合わせが非常に多かった
今後の勉強のための自覚が持たれた
お薬相談の形式(グループワーク)は大変良かった

図 21. 院外処方せんの広域拡散と地域医療への貢献を目指した調剤技術研究会
毎月1回開催され、1) 処方鑑査、2) 計量調剤、3) 服薬指導の3回
で1クールとなっている。平成4年から開催され、平成16年2月までに
133回開催され、毎回20~30名で、これまでに約3500名の保険薬局薬剤師
が参加している。

表 5. 代表的ニューキノロン剤と非ステロイド性消炎鎮痛剤の相互作用に関する添付文書上の記載内容

薬物	代表的な商品名	添付文書記載内容
エノキサシン ロメフロキサシン ノルフロキサシン	フルマーク ロメバクト バクシダール	フェンブフェン(ナバノール) フルビプロフェンアキセテル (ロピオン注)(禁忌) 他のNSAIDs(慎重投与)
シプロフロキサシン	シプロキサン	ケトプロフェン(カビステン)(禁忌) 他のNSAIDs(慎重投与)
レボフロキサシン オフロキサシン	クラビット タリビット	NSAIDs(慎重投与)
フレロキサシン スバルフロキサシン トスフロキサシン	メガロシン スバラ オゼックス	類似化合物でNSAIDsの併用による けいれんの報告がある。

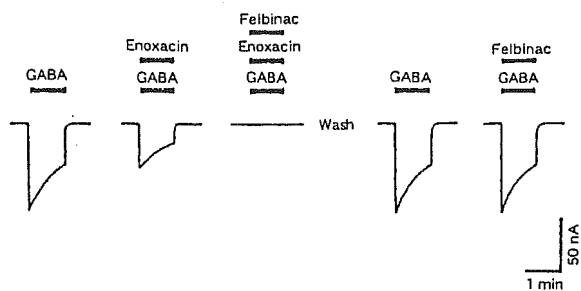


図 22. マウス脳 mRNA を注入したアフリカツメガエル卵母細胞における膜電位-60mV 固定時の GABA 応答に対するエノキサシンの阻害効果とフェルビナクによるその増強
(GABA: 10 μ M, エノキサシン: 100 μ M, フェルビナク: 10 μ M)

的に予測するための実験系の確立を図り、相互作用の発現機構として「ニューキノロン剤の GABA_A レセプター遮断作用と NSAIDs との併用による増強」とする仮説を検証することとした。多くの薬剤をスクリーニングする系として *in vitro* でのレセプター発現系として確立されているアフリカツメガエル卵母細胞を用いることとした。マウスの脳 mRNA から poly(A)+RNA を抽出し、

アフリカツメガエル卵母細胞に注入後20℃で2-3日間インキュベーションし、GABA_A レセプターを発現させた。この実験系を用いて膜電位固定法によるレセプター応答の電気生理学的測定を行う系を確立した。図22に膜電位-60mV 固定時の GABA 応答に対するニューキノロン剤エノキサシンの阻害効果と NSAIDs のモデル化合物としてのフェンブフェンによるその増強作用を示し

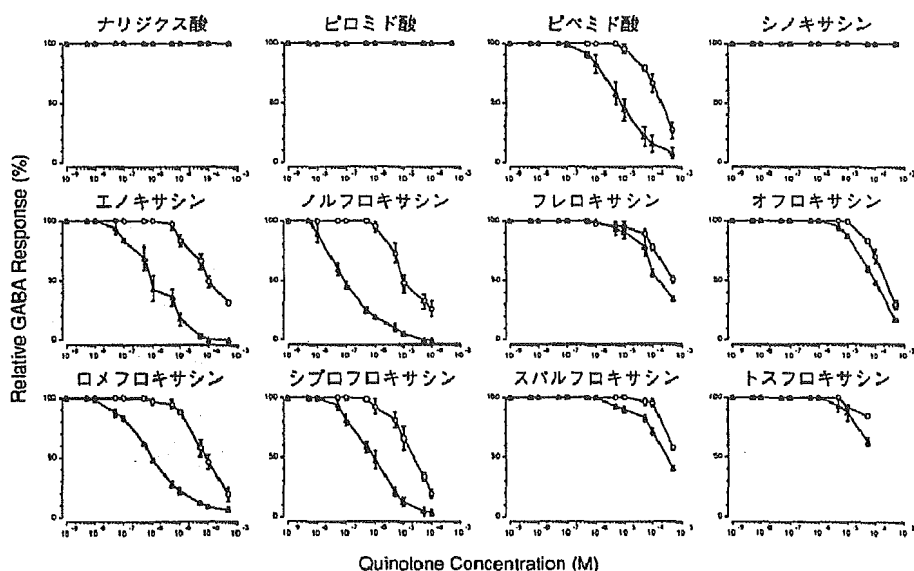


図 23. マウス脳 mRNA を注入したアフリカツメガエル卵母細胞における各種オールドキノロン剤, ニューキノロン剤のフェルピナク (10 μM) 共存 (▲), 非共存 (○) 下における GABA (10 μM) 応答に対する抑制の濃度作用曲線
 エノキサシン, ノルフロキサシン, ロメフロキサシン, シプロキサシンの 4 種のニューキノロン剤では, GABA 応答抑制効果が低濃度領域でも引き起こされている. (n= 3, mean±S.D.)

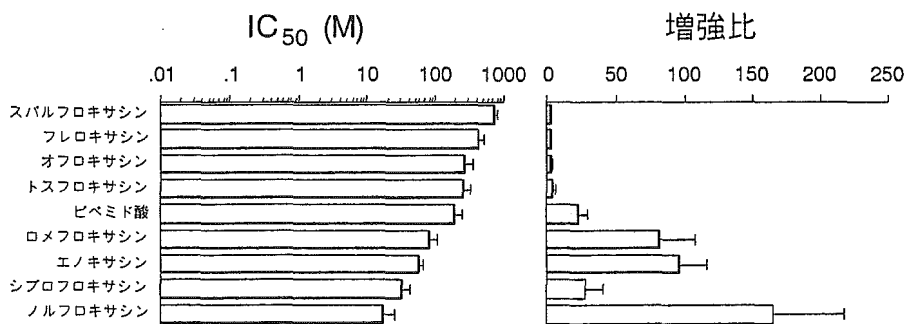


図 24. マウス脳 mRNA を注入したアフリカツメガエル卵母細胞における GABA (10 μM) 応答に対する各種キノロン剤のフェルピナク非共存下での IC₅₀ とフェルピナク (10 μM) によるその増強比
 増強比はフェルピナク非共存下での IC₅₀ をフェルピナク共存下でのそれを除して算出した. (n= 3, mean±S.D.)

た. エノキサシン単独でも GABA 応答はコントロールの 1/2 となり, さらにフェルピナク共存によってほぼ応答が完全に抑制されることがわかる. このことは, 臨床的に見ると痙攣が起こることを意味している. 図 23 は 4 種のオールドキノロン剤と 8 種のニューキノロン剤の GABA 応答に対するフェルピナク抑制効果を比較したものであるが, 8 種のニューキノロン間でも応答抑制にはかなりの差がみられ, エノキサシン, ノルフロキサシ

ン, ロメフロキサシン, シプロフロキサシンの 4 種のニューキノロン剤では, GABA 応答抑制効果が低濃度領域でも引き起こされることが示された. 図 24 は GABA 応答に対する各種ニューキノロン剤のフェルピナク共存下での IC₅₀ と増強比を比較したものであるが, 図 23 でも示されたように, ニューキノロン剤間でも増強比すなわち痙攣発現のリスクが大きく異なることがわかる. さらに図 25 はエノキサシンに対する各種 NSAIDs の増強比を

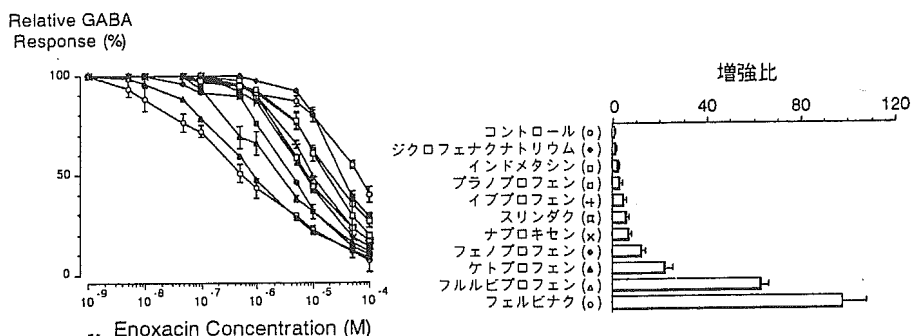


図 25. 各種非ステロイド性抗炎症剤の共存・非共存下におけるエノキサシンによる GABA (10 μM) 応答抑制の濃度作用曲線とエノキサシンの GABA (10 μM) 応答抑制に対する各種非ステロイド性抗炎症剤の増強比
 増強比はエノキサシン非共存下での IC₅₀ をエノキサシン共存下でのそれを除して算出した. (n = 3, mean ± S.D.)

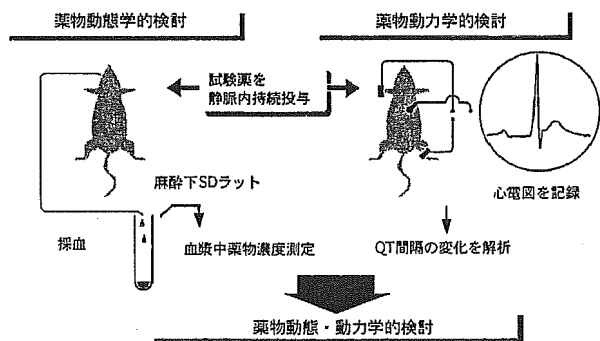


図 26. 小動物における心電図測定系の確立の模式図
 ラットおよびモルモットにおける心電図測定系を確立した.

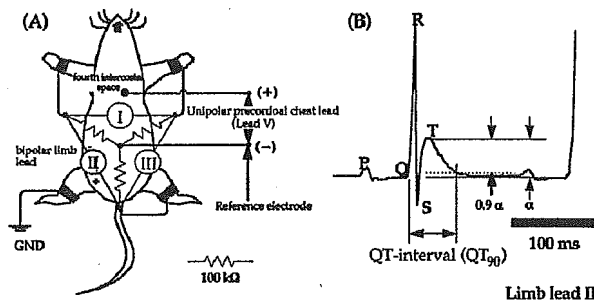


図 27. 心電図測定の様式図(A)と麻酔ラットの導線 II より得られた典型的な心電図(B)

比較したものであるが、NSAIDs 間でも大きな差があり、併用によるリスクも大きく異なることがわかる。これらの結果は表 6 に示した添付文書上のリスクの分類を定量的に裏付けるものであり、この実験系によるスクリーニングによって、新規開発されるニューキノロン剤の相互作用のリスクを予測することが可能となった。

2) 非循環系薬剤による QT 延長³¹⁻³⁴⁾

近年、非循環系薬剤による QT 延長が重篤な心毒性を引き起こすことが、シサプリドとフルコナゾールおよびエリスロマイシンを併用した症例などで報告され、臨床的にも重大な副作用として認識されるようになった。非循環系薬物による心電図上の副作用として特に QT 間隔の延長による Torsades de pointes があり、予測の困難性と死亡例も多数報告される重篤性が大きな問題となっている。そのために非循環系薬物による心電図上の副作用の予測とその回避法の研究が望まれた。

従来心臓系の実験動物としてはイヌが主に用いられてきたが、多くの薬物のスクリーニングなどには不向きであることから、われわれは、ラットやモルモットなどの小動物による心電図測定可能な実験系を確立した(図 26, 27)。抗アレルギー剤として 1990 年代に繁用されていたテルフェナジンは、エリスロマイシンなどのマクロライド系薬物や抗真菌剤イトラコナゾールなどの併用によって QT 延長による重篤な心毒性が多数報告されていた。われわれはテルフェナジンをモデル薬物として、小動物による心電図上の副作用の予測を試みた。

この実験系を用いて非鎮静型抗アレルギー剤で臨床的に QT 延長が報告されていないエバスタチンと報告されているエピナスチンを検討し、図 28 に示したように臨床報告と同一の結果が得られた。東京大学病院では抗アレルギー剤との併用が必要な処方においては、トリルダンの代替薬としてエピナスチンを医師に推奨し相互作用の回

の
度
3A
: 存
も
わ
ら
を

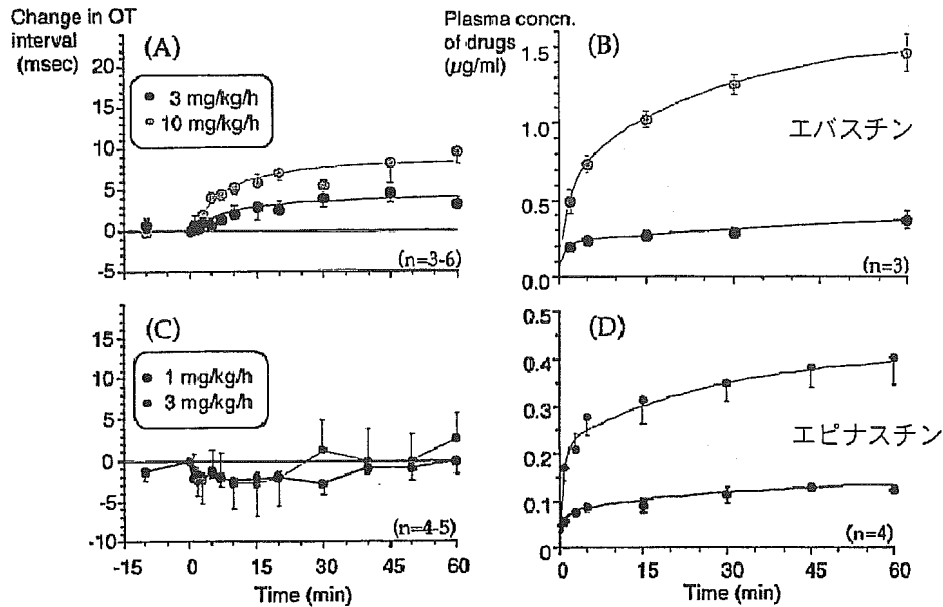


図 28. エバスタチン(A)およびエピナスチン誘導性のQT延長(C)とエバスタチン(B)およびエピナスチン(D)の血漿中濃度の時間推移
臨床的にQT延長が報告されていないエピナスチンでは血漿中濃度が上昇してもQT延長は見られない。

避を図った。

3) レセプターモデル解析による薬効・副作用発現の予測⁵⁵⁻⁵⁹⁾

多くの薬物の薬効・副作用発現におけるレセプターの関与は極めて重要である。われわれはレセプターを介した薬効・副作用発現の定量的予測を試み、副作用回避のための方法論の確立を目指した。本稿では β -遮断薬による呼吸器系副作用の解析と、 β -遮断点眼薬による副作用と薬物間相互作用の回避を目的とした研究を紹介する。

心疾患治療のための β -遮断薬による気管支喘息の誘発は極めて重篤な副作用であり、呼吸器疾患患者に対しては、禁忌または慎重投与となっている。われわれは β -遮断薬の常用量を予測するために、至適レセプター占有率、レセプター結合解離定数、平均血漿中非結合型薬物濃度から、図29に示した常用量予測システムを構築した。ついで図30に示す薬理効果-血中濃度-レセプター占有率からなる三元複合体モデルを用いて図中2つのグラフに示すように、レセプター占有率と心拍数の減少、呼吸器系副作用の定量的指標としての努力性呼吸肺活量(FEV₁)の予測曲線を算出した。この理論曲線を用いることによって、薬物間でのレセプター占有率から呼吸器系副作用を予測することが可能となった。この理論解析法を用い図31に、ピンドロールの同一投与量における1日2回投与と1日1回投与での副作用発現の予測を試みた。図中D.の白ぬき部分に示すように1日1回投与では、

FEV₁血中濃度のピークにおいて呼吸器系副作用を発現する可能性があることが示され、副作用回避のためには1日2回投与が望ましいことを明らかにした。

近年心疾患治療のための内服薬と緑内障の治療のための β -遮断点眼薬との重篤な相互作用が報告され、この回避のための方法論の確立が望まれた。 β -遮断点眼薬の添付文書には使用上の注意として心不全あるいは気管支喘息の既往症のある患者へは投与禁忌となっている。しかしながら、この根拠となる相互作用の定量的解析はなされておらず、われわれは、レセプター占有理論を用いて β -遮断点眼薬の全身性副作用発現の定量的予測を試みた。点眼薬は点眼後に涙鼻管を介して鼻腔に至り鼻腔粘膜から吸収されて全身循環血に入り、心臓あるいは呼吸器に至り、それぞれの β_1 あるいは β_2 レセプターを占有して副作用を発現すると考えられている。3種の β -遮断点眼薬の点眼後と経口投与後の血中濃度と β_1 、 β_2 レセプターの占有率の時間推移を図32に示した。Aのチモロールで見ると、点眼後の血中濃度は経口投与に比べてはるかに低いにもかかわらず、 β_1 および β_2 レセプターの占有率はピーク時には60%、80%であり、副作用が起りうるということがわかる。また、薬物間で大きな差があることも示され、臨床における副作用発現に対してのリスクを定量的に明らかにした。さらに副作用回避法として点眼後に目頭を軽く押さえることによって、点眼液が鼻腔へ流れ込むことを防ぎ、副作用発現を抑えることが可能であり、図33に示した患者用リーフレットを作

成し、
れを配
4) β
有効な
薬物療
剤反応
こでは、

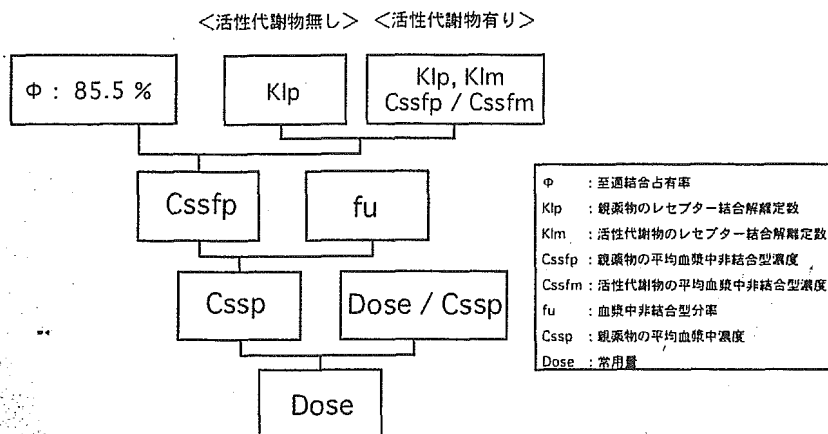


図 29. β -遮断薬の常用量予測システムの構築
至適レセプター占有率, レセプター結合解離定数, 平均血漿中非結合型薬物濃度から, スキームに従って常用量を算出する。

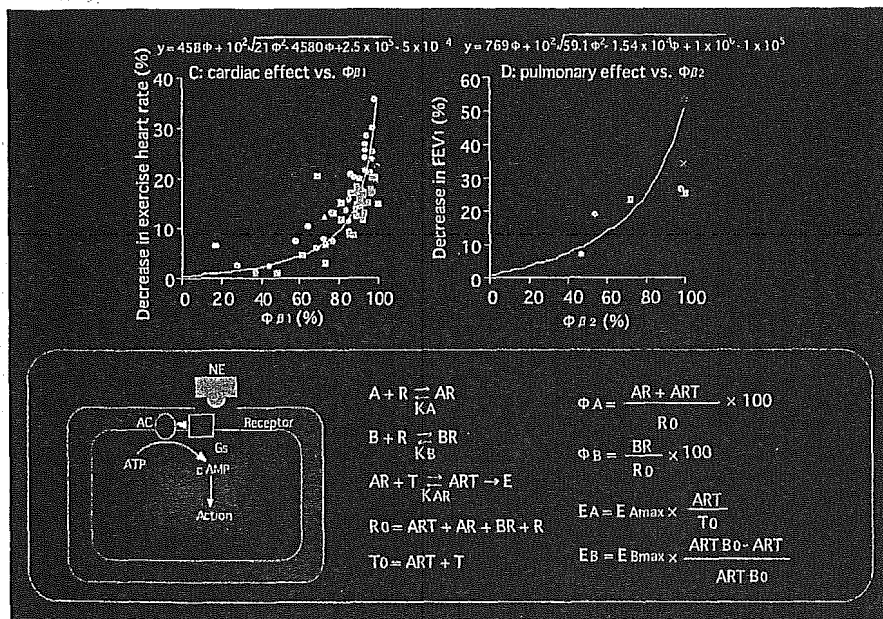


図 30. 三元複合体モデル(薬理効果-血中濃度-受容体占有率)による β -遮断薬の副作用の予測
心拍数の減少(上左)と呼吸器系副作用の指標である努力性呼気肺活量(FEV₁)の減少(上右)の予測曲線
■: metoprolol, ⊙: propranolol, ⊗: timolol, ○: atenolol, ◇: acebutolol, ×: oxprenolol, □: pindolol, △: befunolol

成し, β 遮断点眼薬が処方された外来患者に対して, これを配布し適正使用の服薬指導を行っている。

4) テーラーメイド医療へ向けての臨床研究⁽⁶⁰⁻⁶¹⁾

有効かつ安全な薬物療法を行うためには, 患者個別の薬物療法を確立することが必須である。このためには薬剤反応性に関する遺伝子情報を得なければならない。ここでは, テーラーメイド医療へ向けて薬物代謝を担う酵

素の遺伝子多型の解析と臨床応用の研究を紹介する。表6にわれわれが取り組んだ遺伝子解析の分子種をまとめた。

人種差については, CYP2C19とCYP2D6についてその人種間分布を明らかにした。また, 薬効発現における遺伝多型の影響については, オメプラゾールの除菌効果とロサルタンの降圧効果について検討した。前者につ

明を発現
ためには
療のため
れ, この
断点眼薬
いは気管
ている。
的解析は
理論を用
的予測を
に至り鼻
あるいは
プターを
3種の β
と β_1 , β_2
。Aのチ
口投与に
び β_2 レセ
り, 副作
大きな差
に対して
用回避法
て, 点眼
抑えるこ
ットを作

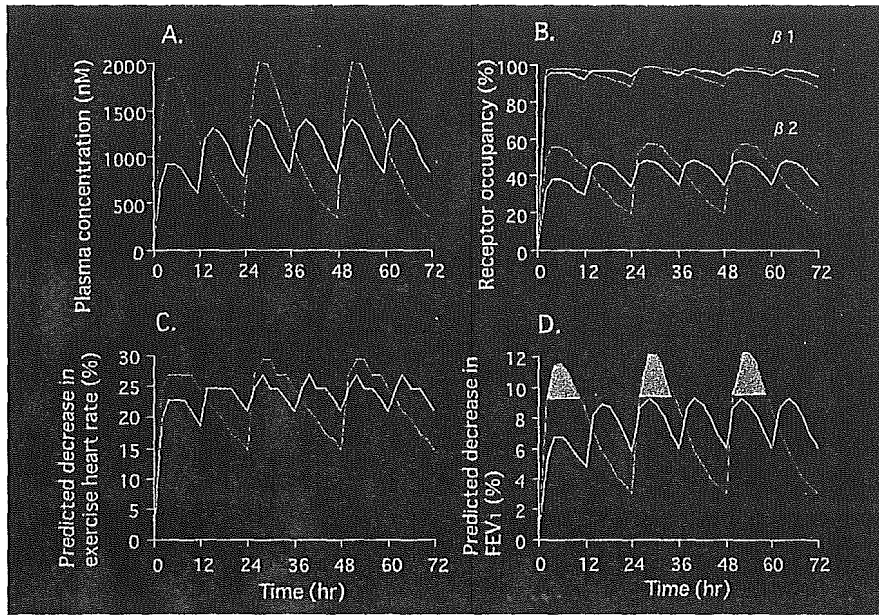


図 31. 三元複合体モデルによる β -遮断薬の副作用の予測の臨床応用
 ピンドロール100mgを1日2回分割経口投与と1日1回経口投与後の血漿中濃度推移(A), β_1 , β_2 レセプター占有率の推移(B)と心拍数の減少(C),呼吸器系副作用の指標である努力性呼気肺活量(FEV₁)の減少(D)の予測曲線を示した. 1日1回投与では, (D)の白ぬき部分に示すように, 呼吸器系の副作用が引き起こされる可能性があることが予測できる.
 Panel A: plasma concentration-time curves, Panel B: receptor occupancy-time curves, Panel C: predicted effect on exercise heart rate-time curves. Panel D: predicted effect on FEV₁-time curves
 ●○: 100 mg once a day, ○□: 50 mg twice a day

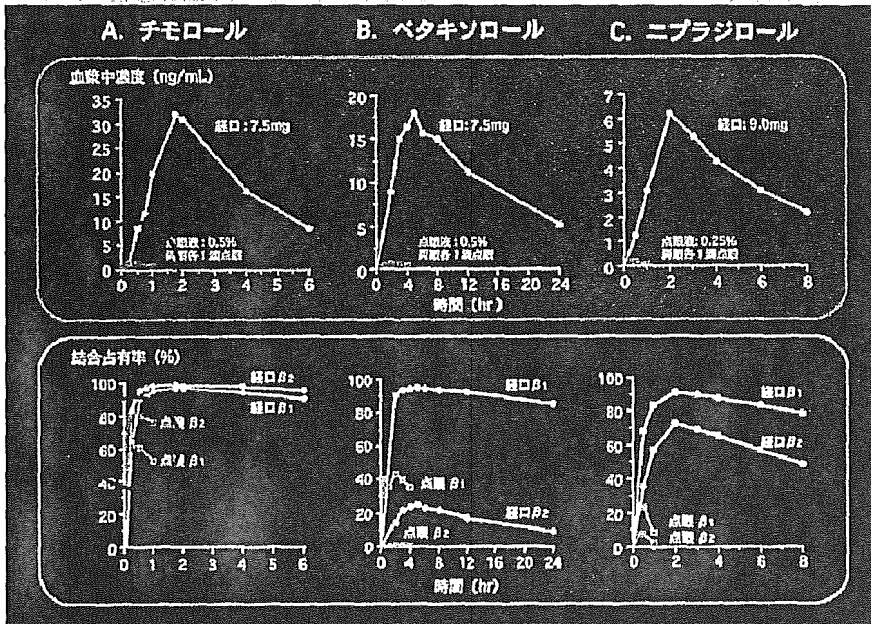


図 32. 3種の β -遮断薬を点眼および経口投与後の血漿中濃度と受容体占有率の時間推移
 チモロールでは, 点眼後ピーク血漿中濃度においては, β_1 , β_2 レセプター占有率は, それぞれ60%, 80%と十分に副作用を起こしうることが示されている. また, 薬剤間においても大きな差があることがわかる.

☆月・薬師会
 チモロール
 エタラン
 フロベドリン
 ハルベロール
 ...
 この会報は、毎月10日頃に発行され、最新の薬学情報、臨床情報、薬事情報などを掲載しています。
 発行所：日本薬学会
 〒100-0001 東京都千代田区千代田1-1-1
 電話：03-5561-3111
 fax：03-5561-3112
 e-mail：jss@jss.or.jp

図 33

- 遺伝的多
 - CYP2C
 - CYP2C
 - CYP2D
 - GST
 - TPMT
 臨床応
 - 人種差
 CYP
 CYP
 - 副作用
 GST
 TPMT

Sakinc

で
 庄

☆片・短期服用時の服用上のご注意☆

① チモブロール
② エクラン
③ ペトブティック 高血圧をご服用の患者さまへ
④ ハイパゾール
⑤ ()

上の薬は、同じようにして、他の薬がからだに作用している間に同時に服用すると、副作用の発生率が高くなる場合があります。必ず医師の指示に従ってください。

副作用や相互作用を予防するために、次のことを守ってください

☆投薬を正しく使いましょう。

薬は必ず指示通り、
一度に服用します。
お薬の服用法を必ず
よく読んでください。

お薬を飲むときは、必ずお薬の添付文書をよく読んで、お薬の正しい服用法を守ってください。

☆医師の先生に伝えましょう。

他の薬を服用している場合は、医師の先生にその旨を伝えてください。お薬の服用法や副作用の発生率が高くなる場合があります。

☆医師以外の先生に伝えましょう。

お薬の服用法や副作用の発生率が高くなる場合があります。必ず医師の先生に伝えてください。

☆「お薬手帳」を大切にしましょう。

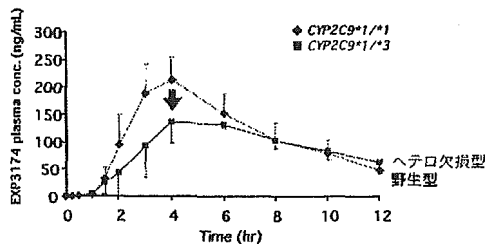
お薬の服用法や副作用の発生率が高くなる場合があります。必ず医師の先生に伝えてください。

東京大薬師専門学校薬師科 03-5800-8592 (後援8590)
東京大薬師専門学校薬師科 03-5800-8592 (後援8590)

図 33. β-遮断点眼薬を処方された患者用リーフレット
ビジュアルにわかりやすく適正使用に必要な情報を提供する。

表 6. 遺伝子解析を行った分子種とその臨床応用

遺伝子解析の臨床応用	
遺伝的多型の薬物動態(薬理効果)への影響	
- CYP2C19	オメプラゾール(ピロリ菌除根効果減少)
- CYP2C9	ロサルタン(降圧効果減少)、ワーファリン(出血)
- CYP2D6	40種類以上の変異遺伝子の解析が困難
- GST	ブスルファン(VOD、間質性肺炎)
- TPMT	メルカプトプリン(骨髄抑制)
臨床応用への期待	
- 人種差が存在する	
CYP2C19	日本人の約20%がPoor Metabolizer
CYP2D6	日本人の約15%がIntermediate Metabolizer
- 副作用が重篤な薬物	
GST	ブスルファン
TPMT	メルカプトプリン



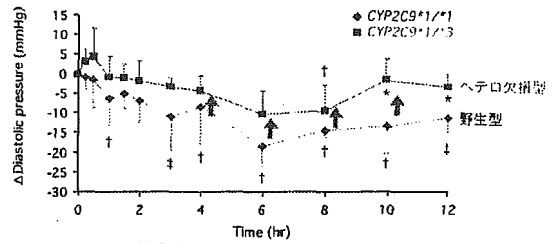
Genotype	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	AUC _{12hr} (ng·hr/ml)	t _{1/2} (hr)	%Dose in urine
CYP2C9*1/*1	215±37	3.75±0.50	1314±197	3.89±0.52	7.67±1.04
CYP2C9*1/*3	148±25*	4.67±1.15	1035±120	6.05±2.42	7.45±0.83

Values are mean±SD (N=3-4) *P<0.05

Sekino K, et al., Eur J Clin Pharmacol, 59: 589-592 (2003)

図 34. CYP2C9 遺伝的多型とロサルタン活性代謝物 EXP3174 の体内動態の比較
ヘテロ欠損型では活性代謝物のピーク時の血漿中濃度が有意に低下している。

いてはヘテロ型では除菌率100%の効果が、また、後者では活性代謝物 EXP3174 の生成率が低下するために降圧効果が減弱する(図34, 35)ことを明らかにした。さら



CYP2C9 遺伝的多型はロサルタン降圧効果に影響を及ぼす
Sekino K, et al., Eur J Clin Pharmacol, 59: 589-592 (2003)

図 35. CYP2C9 遺伝子型依存のロサルタンの降圧効果の比較
ヘテロ欠損型では十分な降圧効果が得られないことがわかる。

日本人における CYP2D6 とその計略的多型解析法

変異遺伝子	塩基変化	発現への影響	酵素活性
2D6*1x2	CYP2D6 重複	CYP2D6発現増加	上昇
2D6*2	C2850T; G4180C	R296C; S486T	通常
2D6*2x2	CYP2D6 重複	CYP2D6 発現増加	上昇
	C2850T; G4180C	R296C; S486T	
2D6*4	G1846A	スプライシング異常	消失
2D6*5	欠損	欠損	消失
2D6*10	C100T; G4180C	P34S; S486T	減少
2D6*10x2	CYP2D6 重複	CYP2D6発現増加	不明
	C100T; G4180C	P34S; S486T	
2D6*14	C100T; G1758A;	P34S; S486T;	消失
	C2850T; G4180C	R296C; S486T	
2D6*18	4125 - 4133 挿入	468 - 470VPT 挿入	消失
2D6*21	2573挿入	終止コドン	消失
2D6*36	C100T; G4180C	P34S; S486T	消失
	エクソン9部分置換	12 アミノ酸置換	

CYP2D6 の遺伝的多型に関してはほぼ 100% 予測可能となった。
Shiguro A, et al., Br J Clin Pharmacol, 55: 414-415 (2003)

図 36. 日本人における CYP2D6 の多型解析結果
日本人における CYP2D6 の遺伝多型に関してはほぼ100%酵素活性を予測することが可能となった。

に日本人における多型についてこれまで十分な解析が行われていなかった CYP2D6 について詳細に変異遺伝子の解析を行った(図36)。グルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)についての遺伝多型ブスルファンの体内動態への影響についての検討では、ヘテロ型では定常状態の血中濃度が60%近く上昇することを明らかにした(図37)。

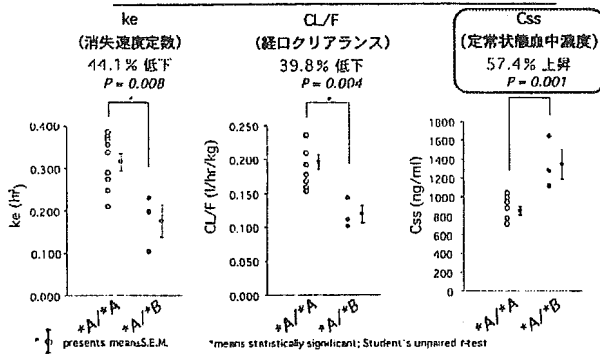
これらの遺伝多型の解析に加え、より廉価に遺伝多型の解析に必須の SNPs タイピングキットの開発に取り組み、8種の SNP 型キットと3種の Long-PCR 型キットを企業と連携し共同開発し、簡便かつ廉価なゲノムタイピングを可能とした。

今後、臨床での実用化に向けて現在遺伝子診断治療部と連携し、表7に示した各診療科との共同研究を展開することとなっている。

おわりに

本稿では東京大学病院薬剤部における15年間の業務、

GST 遺伝的多型とブスルファン体内動態



GST 遺伝的多型はブスルファンの体内動態に影響を及ぼす

図 37. ブスルファンの体内動態に及ぼすグルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)の遺伝多型
ヘテロ欠損型では定常状態の血中濃度が野生型に比べて60%近く上昇することがわかる。

表 7. 東京大学病院における遺伝子解析の臨床応用への期待

東大病院における遺伝子解析の臨床応用

現在の取り組み [遺伝子診療部との連携]

- CYP2C19
消化器内科 《ピロリ菌除菌治療》
- CYP2C9
神経内科 《ワーファリン初期投与量設計》
- CYP2D6
CRO* 《PM 群、IM 群のスクリーニング》
- GST (グルタチオンS-トランスフェラーゼ)
血液腫瘍内科 《ブスルファン副作用回避》
- TPMT (チオプリンS-メチルトランスフェラーゼ)
小児科*、消化器内科* 《メルカプトプリン副作用回避》

*他院への対応

今後の期待/要望

NAT2, UGT, ADH2, ALDH2 など

教育、研究の展開の概略を紹介した。この15年間は医療環境の大きな変革の時代の波の中で、薬剤部は正に生き残りをかけて病棟活動はもとよりチーム医療の中での存在を必須のものとするための新しい業務展開を図らなければならなかった時代である。今振り返れば極めてハードであったものの、発想を変えれば大変やりがいのあった15年間であったといえる。これらのすべてを十分に伝えることはできないことは大変残念であるが、これまでに発表させていただいた総説・解説、学術論文、成書を参照していただければ幸いである。特に、研究については多くの中から一部の代表例の紹介にとどまったことを記させていただきたい。

謝辞 薬剤部で過ごした15年間に業務、教育、研究の展開においてご指導を賜った諸先輩、ご協力いただいた診療部門、看護部門、事務部門の皆様方、そしてともに新しい薬剤部の実現に力を合わせ歩んだ薬剤部員の方々に厚く御礼申し上げます。

また、本稿をまとめるにあたってご協力いただいた、東京大学医学部附属病院薬剤部副薬剤部長中村 均先生、同講師青山隆夫先生に御礼申し上げます。

引用文献

- 1) 伊賀立二, 中村幸一, 中村均, 内野克喜, 清野敏一, 山村喜一, 清水秀行, 松山恭子, 高柳理早, 澤田康文, 院外処方せんの広域拡散における問題点とその対応策, 病院薬学, 22, 1-12 (1996).
- 2) 伊賀立二, 随想-21世紀の医薬分業-処方箋の広域拡散と薬業連携, 都薬雑誌, 22, 2-3 (2000).
- 3) 伊賀立二, Editorial-院外処方箋の広域拡散と処方鑑査, Japan Medicine, 6月5日号 (2000).
- 4) 清野敏一, 高山和郎, 伊賀立二, 中村幸一, 小瀧一, 内野克喜, 中村均, 澤田康文, 医薬品適正使用とファーマシューティカルケア3: 新たな外来業務の展開2-21世紀を目指した無塵化調剤室と調剤システムの構築, 薬局, 48, 121-134 (1997).
- 5) 松山恭子, 高柳理早, 伊賀立二, 折井孝男, 清野敏一, 山村喜一, 中村幸一, 小瀧一, 土屋文人, 澤田康文, 医薬品適正使用とファーマシューティカルケア4: 新たな外来業務の展開3-「処方カード」, 「お薬説明カード」の交付と「お薬手帳」の作成へ, 薬局, 48, 247-263 (1997).
- 6) 高柳理早, 松山恭子, 伊賀立二, 折井孝男, 土屋文人, 中村幸一, 山村喜一, 清野敏一, 小瀧一, 澤田康文, 医薬品適正使用とファーマシューティカルケア5: 新たな外来業務の展開4-「お薬手帳」を利用した患者自身による薬歴の一元管理 患者本位の適正使用の実現へ, 薬局, 48, 438-455 (1997).
- 7) 杉浦宗敏, 高山和郎, 清野敏一, 中村幸一, 小瀧一, 伊賀立二, 注射薬調剤の自動化をめざして-自動注射剤払出システムの構築-, クリニカルファーマシー, 12, 36-38 (1996).
- 8) 杉浦宗敏, 高山和郎, 緒方映子, 伊賀立二, 清野敏一, 中村幸一, 佐藤均, 小瀧一, 澤田康文, 医薬品の適正使用とファーマシューティカルケア18 新たな病棟業務の展開9: 注射薬調剤業務の展開(2)-自動注射剤払出システムによる注射薬調剤-薬局, 49, 1025-1032 (1998).
- 9) 大村礼子, 杉浦宗敏, 山村喜一, 中村均, 山田安彦, 伊賀立二, チーム医療における薬剤業務の新たな展開5: リスクマネジメントに対応した注射薬調剤システム, 薬局, 54, 1333-1338 (2003).
- 10) 青山隆夫, 山田安彦, 伊賀立二, 病院薬剤師の新しい業務展開-高カロリー輸液の調製-, 化学と薬学の教室, 149, 29-34 (2003).
- 11) 保土田誠一郎, 青山隆夫, 佐藤綾子, 山村喜一, 中島克佳, 中村幸一, 佐藤均, 伊賀立二, 高カロリー-

- 輸液調製時のクリーンルーム及びクリーンベンチ内環境に影響を及ぼす要因の定量的解析, 薬学雑誌, **119**, 921-928 (1999).
- 12) 青山隆夫, 山村喜一, 中島克佳, 中村幸一, 小瀧一, 伊賀立二, 澤田康文, 医薬品適正使用とファーマシューティカルケア14: 新たな病棟業務の展開5: 高度先進医療と院内製剤—よりよい治療を目指して—, 薬局, **48**, 1997-2006 (1997).
 - 13) 大谷道輝, 渋谷文則, 澤田康文, 伊賀立二, 末期癌患者の疼痛除去のためのブプレノルフィン舌下錠および坐剤の開発, 月刊薬事, **34**, 63-68 (1991).
 - 14) 吉村浩太郎, 波利井清紀, 青山隆夫, 伊賀立二, レチノール酸を用いた炎症後色素沈着の治療, 形成外科, **42**, 297-301 (1999).
 - 15) K. Yoshimura, K. Harii, T. Aoyama, F. Shibuya and T. Iga, A new bleaching protocol for hyperpigmented skin lesions with a high concentration of all-trans retinoic acid aqueous gel, *Aesth. Plast. Surg.*, **23**, 285-291 (1999).
 - 16) 山田安彦, 西原カズヨ, 大谷壽一, 伊賀立二, 中村幸一, 小瀧一, 澤田康文, 医薬品適正使用とファーマシューティカルケア10: 新たな病棟業務の展開1: 薬剤管理指導業務と高度先進医療へ向けての病棟活動(1), 薬局, **48**, 1287-1294 (1997).
 - 17) 大谷壽一, 西原カズヨ, 山田安彦, 中村幸一, 伊賀立二, 小瀧一, 澤田康文, 医薬品適正使用とファーマシューティカルケア11: 新たな病棟業務の展開2: 薬剤管理指導業務と高度先進医療へ向けての病棟活動(2)—コンピュータをいかに活用するか—, 薬局, **48**, 1483-1489 (1997).
 - 18) 山本康次郎, 山田安彦, 大谷壽一, 中村幸一, 伊賀立二, 小瀧一, 澤田康文, 医薬品適正使用とファーマシューティカルケア12: 新たな病棟業務の展開3: 入院患者への能動的薬品情報提供—糖尿病患者への服薬指導—, 薬局, **48**, 1671-1675 (1997).
 - 19) 青山隆夫, 伊藤瑞紀, 横山晴子, 中島克佳, 山村喜一, 中村幸一, 伊賀立二, 医薬品の適正使用とファーマシューティカルケア15: 新たな病棟業務の展開6: 無菌病棟における薬剤業務—チーム医療への貢献—, 薬局, **49**, 511-518 (1998).
 - 20) 大村礼子, 青山隆夫, 杉浦宗敏, 保土田誠一郎, 伊藤瑞紀, 横山晴子, 山村喜一, 中島克佳, 中村均, 中村幸一, 佐藤均, 伊賀立二, 薬剤師による病棟での注射薬混合業務の定量的解析(1)—骨髄移植を目的とした無菌病棟の場合—, 病院薬学, **26**, 555-561 (2000).
 - 21) 青山隆夫, 関根祐子, 伊賀立二, チーム医療における薬剤業務の新たな展開①ICU/CCUにおける薬剤業務の展開, 薬局, **53**, 2581-2589 (2002).
 - 22) 安野伸浩, 本多秀俊, 青山隆夫, 中村均, 山田安彦, 伊賀立二, チーム医療における薬剤業務の新たな展開②外科系HCUにおける薬剤業務の展開, 薬局, **53**, 2765-2770 (2002).
 - 23) 高山和郎, 桜木史佳, 中村均, 山田安彦, 伊賀立二, チーム医療における薬剤業務の新たな展開③内科系HCU・循環器内科病棟における薬剤業務の展開, 薬局, **53**, 2957-2965 (2002).
 - 24) 高山和郎, 中村均, 山田安彦, 伊賀立二, チーム医療における薬剤業務の新たな展開⑦感染制御チーム(ICT: Infection Control Team)における薬剤業務の展開, 薬局, **54**, 1683-1689 (2003).
 - 25) 山田安彦, 高柳理早, 大橋聖子, 根岸悦子, 遠藤理夏, 大谷壽一, 横山晴子, 伊賀立二, 中村幸一, 澤田康文, 医薬品の適正使用とファーマシューティカルケア16: 新たな病棟業務の展開7: 病棟活動を支援する薬品情報業務—医師への薬品情報提供のあり方—, 薬局, **49**, 681-689 (1998).
 - 26) 高柳理早, 伊賀立二, 松山恭子, 山田安彦, 清野敏一, 小瀧一, 中村幸一, 折井孝男, 澤田康文, 医薬品適正使用とファーマシューティカルケア6: 新たな外来業務の展開5—外来患者への能動的薬品情報提供(1)多面的・段階的服薬指導システムの構築と評価, 薬局, **48**, 617-632 (1997).
 - 27) 溝上直子, 松山恭子, 山田安彦, 伊賀立二, 高柳理早, 清野敏一, 小瀧一, 中村幸一, 澤田康文, 医薬品適正使用とファーマシューティカルケア7: 新たな外来業務の展開6—外来患者への能動的薬品情報提供(2)「お薬説明カード」による薬品情報提供相互作用回避に向けて, 薬局, **48**, 841-849 (1997).
 - 28) 大塚亮子, 高柳理早, 山田安彦, 伊賀立二, 清野敏一, 小瀧一, 中村幸一, 澤田康文, 医薬品適正使用とファーマシューティカルケア8: 新たな外来業務の展開7: 外来患者への能動的薬品情報提供(3)点眼剤の適正使用へ, 薬局, **48**, 941-950 (1997).
 - 29) 山田安彦, 清野敏一, 伊賀立二, 小瀧一, 中村幸一, 澤田康文, 医薬品適正使用とファーマシューティカルケア9: 新たな外来業務の展開8—外来患者への能動的薬品情報提供(4)薬品情報提供の義務化に向けての今後の展開, 薬局, **48**, 1144-1150 (1997).
 - 30) 山田安彦, 松山恭子, 伊賀立二, 入月直子, 井上知香, 遠藤理夏, 根岸悦子, 高柳理早, 中村幸一, 澤田康文, 医薬品の適正使用とファーマシューティカルケア20: 新たな外来業務の展開10—医薬品の適正使用を目指した外来患者への副作用情報の提供, 薬局, **49**, 1351-1358 (1998).
 - 31) 伊賀立二, 特集「お薬手帳」を利用した患者自身による薬歴の一元管理—東京大学医学部附属病院—, 薬局, **50**, 802-813 (1999).
 - 32) 伊賀立二, 中村幸一, 高柳理早, 横山由紀, 厚見雅子, 佐藤均, 折井孝男, 澤田康文, 医薬品適正使用とファーマシューティカルケア21: 新しい薬剤業務の展開1: 臨床試験(治験)における薬剤師の役割—創薬への新たな貢献—, 薬局, **49**, 1543-1551 (1998).
 - 33) 伊賀立二, 高柳理早, 中村幸一, 木村健二郎, 折井孝男, 佐藤均, 澤田康文, 医薬品の適正使用とファーマシューティカルケア22: 新しい薬剤業務の展開2: 新GCPに対応した治験実施体制と薬剤師—21世紀の医薬品開発に向けて—, 薬局, **49**, 1695-1701 (1998).
 - 34) 高柳理早, 山田安彦, 渡部歌織, 中村均, 小俣政男, 伊賀立二, 治療(臨床試験)の事前審査における検討内容の解析, 薬学雑誌, **123**, 249-254 (2003).

- 35) 伊賀立二, 治療を目指す TDM, 治療学, **31**, 131-136 (1997).
- 36) 大谷壽一, 山本康次郎, 伊賀立二, 川上純一, 中村幸一, 西原カズヨ, 小瀧一, 澤田康文, 医薬品適正使用とファーマシューティカルケア13: 新たな病棟業務の展開4: 病棟活動における TDM の果たす役割-高度先進医療への対応-, 薬局, **48**, 1860-1865 (1997).
- 37) 岩佐郁子, 杉山恵理花, 山田安彦, 針原康, 幕内雅敏, 伊賀立二, 生体部分肝移植におけるタクロリムスとフルコナゾールの薬物間相互作用, TDM 研究, **19**, 33-38 (2002).
- 38) 伊賀立二, 東大病院薬剤部における研修生制度, 化学と薬学の教室, **102**, 88-91 (1991).
- 39) 伊賀立二, 医療薬学の実践 東京大学医学部附属病院の場合 卒前・卒後教育と地域医療への貢献, 薬局, **48**, 414-424 (1997).
- 40) 伊賀立二, 杉浦宗敏, 清野敏一, 高山和郎, 中村幸一, 佐藤均, 澤田康文, 医薬品の適正使用とファーマシューティカルケア23 21世紀へ向けて1: 地域医療へいかに貢献するか-調剤技術研究会による開局薬剤師との連携-, 薬局, **49**, 1865-1870 (1998).
- 41) 伊賀立二, 佐藤均, 大谷壽一, 清野敏一, 杉浦宗敏, 高山和郎, 中村幸一, 澤田康文, 医薬品の適正使用とファーマシューティカルケア24: 21世紀へ向けて2: 新しい薬学教育の展開と病院薬剤部-医療薬学の実践としての病院実習はいかにあるべきか-, 薬局, **49**, 2023-2030 (1998).
- 42) 杉山恵理花, 杉浦宗敏, 清野敏一, 緒方映子, 草間真紀子, 中村均, 山田安彦, 伊賀立二, 薬剤部における医学部卒前臨床実習(BST)の重要性-実習カリキュラムの導入とその評価-, 臨床薬理, **32**, 319-324 (2001).
- 43) 伊賀立二編, "医薬品適正使用のための処方と薬の情報(PART I)", 南山堂, 東京, 2001.
- 44) 伊賀立二編, "医薬品適正使用のための処方と薬の情報(PART II)", 南山堂, 東京, 2003.
- 45) J. Kawakami, M. Shimokawa, K. Yamamoto, Y. Sawada, A. Asanuma, K. Yanagisawa and T. Iga, Inhibition of GABA_A receptor-mediated current responses by enoxacin (new quinolone) and felbinac (non-steroidal anti-inflammatory drug) in *Xenopus* oocytes injected with mouse-brain messenger RNA., *Biol. Pharm. Bull.*, **16**, 726-728 (1993).
- 46) J. Kawakami, K. Yamamoto, Y. Sawada and T. Iga, Prediction of brain delivery of ofloxacin, a new quinolone, in the human from animal data., *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **22**, 207-227 (1994).
- 47) J. Kawakami, K. Ohashi, K. Yamamoto, Y. Sawada and T. Iga, Effect of acute renal failure on nephrotoxicity of enoxacin in rats., *Biol. Pharm. Bull.*, **20**, 931-934 (1997).
- 48) J. Kawakami, K. Yamamoto, A. Asanuma, K. Yanagisawa, Y. Sawada and T. Iga, Inhibitory effect of new quinolones on GABA_A receptor-mediated response and its potentiation with felbinac in *Xenopus* Oocytes injected with mouse-brain mRNA: correlation with convulsive potency *in vivo*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **145**, 246-254 (1997).
- 49) 川上純一, 澤田康文, 伊賀立二, ニューキノロン剤と非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用による中枢痙攣, 月刊薬事, **38**, 673-682 (1996).
- 50) 川上純一, 伊賀立二, ニューキノロン系抗菌薬による中枢性痙攣誘発の予測: アフリカツメガエル卵母細胞外来遺伝情報発現系を用いた *in vitro* スクリーニング法, 医学のあゆみ, **180**, 764-765 (1997).
- 51) H. Ohtani, E. Hanada, K. Yamamoto, Y. Sawada and T. Iga, Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of the electrocardiographic effects of terfenadine and quinidine in rats, *Biol. Pharm. Bull.*, **19**, 1189-1196 (1996).
- 52) H. Ohtani, H. Kotaki, Y. Sawada and T. Iga, A comparative pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of the electrocardiographic effects of epinastine and terfenadine in rats, *J. Pharm. Pharmacol.*, **49**, 458-462 (1997).
- 53) T. Minematsu, H. Ohtani, H. Sato and T. Iga, Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of tacrolimus-induced QT prolongation in guinea pigs, *Biol. Pharm. Bull.*, **22**, 1341-1346 (1999).
- 54) M. Hirota, H. Ohtani, E. Hanada, H. Sato, H. Kotaki, H. Uemura, H. Nakaya and T. Iga, Influences of extracellular K⁺ concentration on quinidine-induced K⁺ current inhibition in rat ventricular myocytes, *J. Pharm. Pharmacol.*, **52**, 99-105 (2000).
- 55) Y. Yamada, F. Shibuya, J. Hamada, Y. Sawada and T. Iga, Prediction of sleep disorders induced by b-adrenergic receptor blocking agents based on receptor occupancy, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **23**, 131-145 (1995).
- 56) Y. Yamada, K. Matsuyama, K. Ito, Y. Sawada and T. Iga, Risk assessment of adverse pulmonary effects induced by adrenaline b-receptor antagonists and rational drug dosage regimen based on receptor occupancy, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **23**, 463-478 (1995).
- 57) 山田安彦, 伊賀立二, β 遮断薬の点眼剤による全身性副作用, *Nikkei Medical*, No.361, 55-56 (1997).
- 58) Y. Yamada, R. Takayanagi, K. Tsuchiya, K. Ito, Y. Sawada and T. Iga, Assessment of systemic adverse reactions induced by ophthalmic b-adrenergic receptor antagonists based on receptor occupancy, *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, **12**, 235-248 (2001).
- 59) Y. Yamada, Y. Ohno, Y. Nakashima, M. Fukuda, R. Takayanagi, H. Sato, F. Tsuchiya, Y. Sawada and T. Iga, Prediction and assessment of extrapyramidal side effects induced by risperidone based on dopamine D₂ receptor occupancy, *T. Synapse*, **46**, 32-37 (2002).
- 60) 久保田隆廣, 千葉寛, 伊賀立二, CYP2C19, CYP2D6およびCYP2C9の遺伝子多型と人種差, 薬物動態, **16**, 69-74 (2001).
- 61) 赤石樹泰, 久保田隆廣, 伊賀立二, 日本人におけるシトクロムP450変異遺伝子とその薬物代謝酵素へ

及ぼす影響, 臨床薬理, 33, 243-246 (2002).

62) A. Nishida, T. Kubota, Y. Yamada, K. Higashi, K. Kitamura, K. Nakahara and T. Iga, Thiopurine S-methyltransferase activity in Japanese subjects: metabolic activity of 6-mercaptopurine 6-methylation in different TPMT genotypes, *Clin. Chim. Acta*, **323**, 147-150 (2002).

63) K. Sekino, T. Kubota, Y. Okada, Y. Yamada, K.

Yamamoto, R. Horiuchi, K. Kimura, T. Iga, Effect of the single CYP2C9*3 allele on pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in healthy Japanese subjects, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **59**, 589-592 (2003).

64) A. Ishiguro, T. Kubota, H. Sasaki, Y. Yamada, T. Iga, Common mutant alleles of CYP2D6 causing the defect of CYP2D6 enzyme activity in a Japanese population, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **55**, 413-416 (2003).

長谷川 喜一郎

くちの製薬産業の役割

医療経済、社会における医薬品の「価値」

～医薬経済学が目指すこと～

津谷 喜一郎

(つたに きいちろう)

東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学客員教授

1972年、東京工業大学工学部経営工学科卒業。1979年、東京医科歯科大学医学部卒業。1992年、東京医科歯科大学難治疾患研究所情報医学研究部門(臨床薬理学)助教授。2001年より現職。この間、1984年から1990年まで世界保健機関(WHO)西太平洋地域事務局初代伝統医学担当医官、1990年から1991年まで米国ハーバード大学公衆衛生大学院武見フェロー。



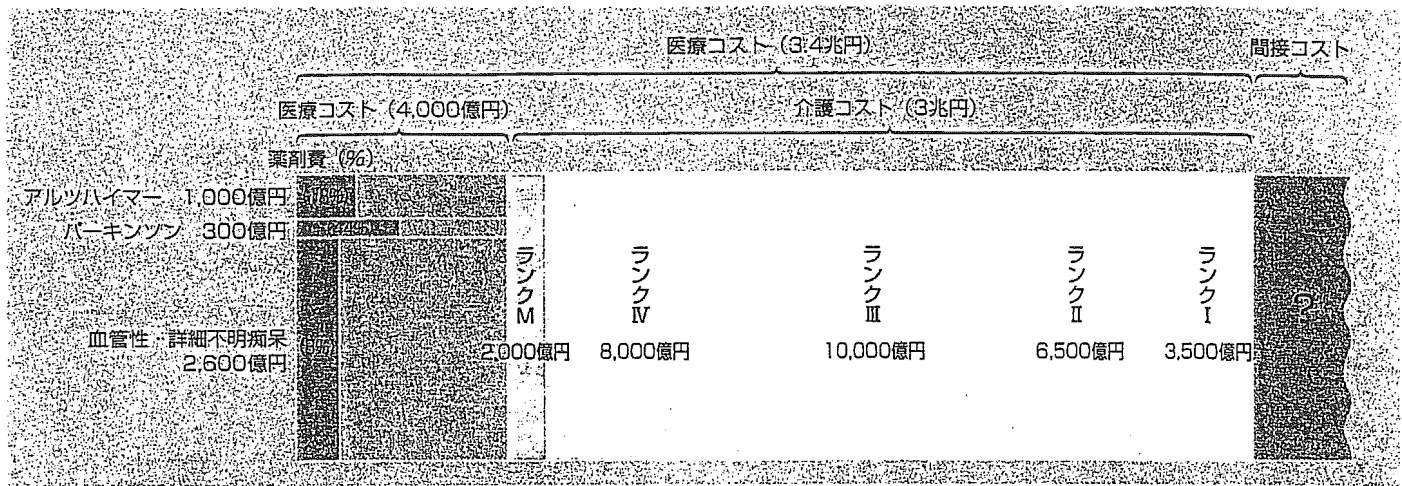
医薬経済学(pharmacoeconomics)とは

医薬経済学とは、pharmacoeconomicsの東京大学での日本語訳です。大学の講座としては日本でただ一つ、調べてみると、アジア全体でも一つしかありません。医薬経済学講座は、日本製薬工業協会の寄附講座として、2001年に作られました。私は

初代客員教授になります。

東大の薬学部の前身は、1893(明治26)年に始まったので、既に110年以上の歴史があります。当時は、生薬学(下山順一郎教授)、薬化学(長井長義教授)、衛生裁判化学(丹波敬三教授)の3講座でした。3番目の衛生裁判化学は、今の公衆衛生学に近い薬学を研究・教育していたようです。ある意味では私の講座はその末裔になるかもしれません。

図 痴呆のコスト(2002年)



医薬経済学が学問領域として成立した背景には、大きく3つの流れがあります。

第1に、1960年代以降に発展した臨床薬理学 (clinical pharmacology) です。私自身も、もともとは臨床薬理学が専門です。さらに、1980年代から、薬剤疫学 (pharmacoepidemiology) がクローズアップされるようになりました。

第2に、世界的に、1980年代以降、医療技術評価 (health technology assessment) に大きな関心が集まるようになり、1990年代にはEBM (evidence-based medicine) が飛躍的に普及しました。

第3に、主要先進国ではいずれも医療費の高騰が大きな問題となっており、医療経済学 (health economics) の貢献が期待されています。医薬経済学は、これら3つの流れの中で学問領域として形成されてきました。

薬の価値をどう測る

医薬経済学を一言でいうと、「薬の効き目とコストのバランスを考える学問」です。「効き目」とは、薬のプラス面のみならず、マイナス面も含んでいます。

ある物質が薬として世の中に出回るためには、効き目が証明されていなければならないのは当然ですが、それだけでは不十分です。なぜなら、たとえ効き目が確かでも、あまりにも高価であれば、医

療現場で実際に使えないからです。効き目とコストが社会的にみて受容できるバランスを保っているか、広くコスト・パフォーマンスとか費用対効果と称される「効率」(efficiency)が重要なのです。

これはすなわち、薬の「価値」とは何か、薬の「価値」をどう測るかを考えることにほかなりません。医薬経済学講座の開設趣意書にも、研究目的として、「社会的視点に立って、新規医薬の開発を進める上での評価を行うための方法論を開発することを第一の目的とする。すなわち、ある新規医薬の開発が、国内外の医療経済、ひいては社会にどのような効果をもたらすか、可能な限り定量的に予測する学問を推進し、また、そのためのインフラストラクチャの整備の推進を図る」と書かれています。

そして重点課題として、(1) 老人性痴呆症薬の医薬経済学、(2) 抗癌剤の医薬経済学、(3) 生活習慣病の予防薬等の医薬経済学、(4) 遺伝子治療のような先端・未来医療——の4つが挙げられます。

痴呆のコストを試算する

個々の医薬品についての医薬経済的研究は、一部は製薬企業とも協力していますが、薬の「価値」にはさまざまなファクターがあるため、どうすれば「価値」を正確に測れるのかは難しい問題です。そのため私たちは、薬の「価値」を考える上で必要な

ことを幅広く研究しています。

例えば、私たちは痴呆症による費用負担を、疾病費用 (cost of illness) の手法を用いて推計しました。痴呆症の新薬による経済的なメリットはどの程度なのかを知るためには、そもそも痴呆症にどのぐらいのコストがかかっているかを知らなければなりません。その結果が23ページの図です。

コストのうち、直接費用は痴呆症の患者のためにかかる医療費および介護費用、間接費用は労働損失で推計しました。2002年度の患者調査と社会医療診療行為別調査を用いて推計したところ、医療コストは約4,000億円、そのうち薬剤費は約550億円でした。さらに、2001年度の介護サービス施設・事業所調査を用いて推計したところ、介護コストは約3兆円、痴呆ランクⅢ、Ⅳ、Mだけに限っても約2兆円に上ることが分かりました。間接費用についてはまだ十分な推計ができていませんが、労働損失はかなり大きいと考えられます。

こうして疾病費用を求めることにより、痴呆症の新薬の効き目とコストのバランスについて、より具体的に考えることができるようになります。つまり、新薬にコストがかかっても、それを上回るコストが軽減できるのであれば、その新薬は当然社会的にも受け入れられるでしょう。

疾病費用の考え方は、痴呆症以外にも応用が可能です。疾病別に1999年と2002年の医療費と薬剤費を求めて2次元的に表し、その差をみると、胃潰瘍・十二指腸潰瘍ではこの3年間で、薬剤費が250億円程度減り、医療費は650億円程度減ったことが分かります。薬物療法により胃潰瘍などが短期間で治癒すれば、ただだらと薬を使うこともないので薬剤費が減り、トータルの医療費も減るわけです。ある新薬でこうしたことが証明されれば、確かに「価値」があると考えてよいのではないのでしょうか。

これはコストのみを取り上げた例ですが、効き目をQOLや生存率などでも評価して、いろいろな疾病の「価値」を3次元の図で表すことも研究中です。新薬などのコスト・パフォーマンスを定量的に表すのがねらいです。

経済評価の論文データベース JEED

私たちはさらに、医療経済に関する学術論文のデータベース化を進めています。

この研究を手がける前段階として、コクラン共同計画のことを説明しておく必要があるでしょう。コクラン共同計画は、英国の国民保健サービス(NHS)の一環として始まった、医療技術評価プロジェクトです。ランダム化比較試験(RCT)を中心に、世界中で行われている臨床試験を系統的に集め、質の評価を行い、統計学的に統合し(このプロセス全体を、システムティック・レビューという)、結果を広く普及させて、合理的な意思決定に役立てることが目的です。私は10年以上前から、世界のコクラン共同計画の関係者とコンタクトを取ってきました。わが国でコクラン共同計画に関心を持つ人の集まりであるJANCOC(Japanese informal Network for the COchrane Collaboration)の代表も務めています。

英国には経済評価の論文を専門に集めたNHS EEDがありますが、これを作っているのが英国ヨーク大学のレビュー普及センター(Centre for Reviews and Dissemination)です。ここではコクラン共同計画の成果物であるコクラン・ライブラリーに収録されているDAREというデータベースも作っています。

私たちはヨーク大学と協力関係を結び、NHS EEDをモデルにして、日本語で書かれた経済評価のデータベースであるJEED(<http://jeed.umin.jp>)を開発しています。日本ではほとんどの新薬が保険

適応となるため、これまで positive list や negative list のコンセプトが普及しませんでした。しかし、これからは薬の「選択」が保険適応から病院のフォーミュラリーまで各局面でなされるようになるでしょう。そうした際意思決定をサポートするシステムに発展すればと願っており、日本の大学外の他の組織との連携も図ろうと思っています。

実際には、薬の経済評価に関しては、まだまだ研究成果が少ないのが現状です。医療費抑制の時代での個々の医薬品の経済評価は、「高い薬価」を目指すよりも、「低い薬価」をつけられないように防衛するためにも必要かもしれません。

ファーマコジェネティクスと倫理・経済

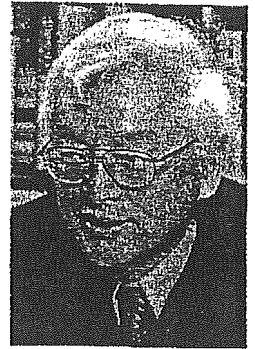
ヒトゲノムが解析され、患者の遺伝子情報から、薬の効き目や副作用の発現頻度などが分かるようになりつつあります。薬の「価値」を考える医薬経済学の立場からも、遺伝子情報の取り扱いには関心を持たざるを得ません。私は2002年から、国際医学科学協議会(CIOMS)のファーマコジェネティクスのワーキンググループのメンバーです。

遺伝子情報による薬の効き目や副作用の差を検証するには、患者を対象とした臨床試験を行う必要があります。

昨年以來、臨床試験を登録、公開しようという声世界的に広まっています。パブリケーション・バイアスをできる限り排除し、試験参加者に対する倫理の面からも臨床試験を登録して、その存在を明らかにしておく必要があります。日本では、現在、UMIN(大学病院医療情報ネットワーク)が臨床試験の登録システムを作成中です。

一方、臨床試験中に得られた血液を一定期間保存して、市販後に副作用が起きた時、その時点で検

査可能な遺伝子情報を検査し、医薬品のライフサイクルを確保するという考えもあります。もちろん事前の同意が必要で、これは倫理と経済の接点となる大きな問題です。



製薬産業も積極的な政策提言を

医薬経済学の研究を進めていく上で、製薬産業の動向は常に気になります。例えば上述の臨床試験の登録について、2005年1月に、日米欧の製薬企業の団体は共同で声明を出し、臨床試験の登録や結果の公表のあり方について方針を示しました。しかし私が残念に思うのは、こうした国際的な取り組みの中で、日本の製薬産業界がイニシアティブを取っているという感じがあまりしないことです。米国の業界などは、自らが政策提言をし、世論を形成していこうという強い意欲が感じられます。

日本の製薬業界は、規制当局である厚生労働省の要求をクリアすることに大きなエネルギーを費やしていますが、今後はそのような一方通行ではいけないのではないかと感じます。もっと積極的に、医薬品の政策に関与する、あるいはそのための提案をすることがあってよいのではないのでしょうか。

企業内における人材育成にも、さらに力を入れるべきだと思います。世界の製薬産業界は今や完全にグローバル化しており、業務も専門分化して、それぞれの分野で高い専門性が求められるようになってきています。研究のみならず、人材養成の面でも、産業界と大学とがお互いに協力し、また議論のできる関係になればと思います。

〔参考サイト〕

東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学講座
<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~pecout/index5.html>