

会員発表紹介

ラベプラゾールのエナンチオ選択的代謝とキラル変換

秋田大学医学部附属病院 薬剤部 ○三浦 昌朋, 多田 均, 佐藤 滋,
羽淵 友則, 鈴木 敏夫

【目的】プロトンポンプ阻害剤(PPI)であるラベプラゾール(RAB)は臨床においてラセミ体として使用されており、健常人においては(*R*)-RABが(*S*)-RABよりもやや高い血中濃度を示すことが知られている。RABはヒト体内において主に非酵素的に分解されアキラルなチオエーテル体を形成し、CYP2C19および3A4が寄与する脱メチル体およびスルホン体の生成は極めて低い。今回我々はRABの各エナンチオマーの体内動態の差異をさらに検討する目的でヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 実験を行った。

【方法】ヒト肝ミクロソームおよびヒト発現系ミクロソームを使用し、常法に従って37°Cでインキュベーションを行った。反応後得られた代謝物は高速液体クロマトグラフィー法を用いて測定した。

【結果, 考察】ラベプラゾールチオエーテルはCYP3A4によって代謝され、親化合物であるラベプラゾールへと*R*-配置優先に酸化された。すなわちヒト肝ミクロソームにおいて(*R*)-RABのKm値は6.6μM、Vmax/Km値は14μl/min/mg protein、(*S*)-RABはそれぞれ5.1μM、4.1μl/min/mg proteinであった。またヒト発現系ミクロソームにおいてチオエーテル体からRABへ再酸化は主にCYP3A4で行われ、(*R*)-RABのKm値は12μM、Vmax/Km値は81nl/min/pmol CYP、(*S*)-RABはそれぞれ11μM、23nl/min/pmol CYPであった。結果、チオエーテル体は*S*-配置よりも約3.5倍高いクリアランスで*R*-配置優先でRABへと酸化され、*in vivo*における結果と相関した。さらにチオエーテル体は主にCYP2C19によって脱メチル化された。RABのCYP2C19遺伝子多型の影響は主にこの経路の関与によることが示唆された。

日本薬学会 第126年会(3月28日~30日)

生体腎移植患者における(*R*)-ランソプラゾールの体内動態および上部消化管合併症状におけるMDR1 C3435T 遺伝子多型の影響

秋田大学医学部附属病院 薬剤部 ○加賀谷 英彰, 三浦 昌朋,
佐藤 滋, 井上 和幸, 羽淵 友則, 多田 均, 鈴木 敏夫

【目的】プロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾール(LAN)は腎移植後のストレス性潰瘍の予防に有効であることから、一般に免疫抑制剤と併用して使用されている。*In vitro* 実験においてLANはP-糖タンパクの基質になるとの報告がなされていることから、CYP2C19extensive metabolizer (EM)腎移植患者におけるMDR1の遺伝子多型C3435TとLANの体内動態ならびにその臨床評価(上部消化管症状のモニタリング)との関連性を検討したので報告する。

【方法】生体腎移植24症例の術前および術後28日目におけるLANの活性本体と考えられる(*R*)-エナンチオマーをHPLC法により定量した。CYP2C19およびMDR1 C3435T 遺伝子多型はゲノムDNAを抽出後、PCR-RFLP法で同定した。上部消化管合併症状の訴えは薬剤管理指導記録および一部は上部内視鏡検査を実施しMDR1 C3435T 遺伝子多型との関連を検討した。

【結果・考察】CYP2C19のホモ+ヘテロEMが24名中C3435TのC/Cが5名、C/Tが13名およびT/Tは6名であった。移植前の(*R*)-LANの薬物動態パラメータは3群間に差が認められなかったが、移植後28日目ではC/C、CTおよびT/Tにおける(*R*)-LANの平均AUC値がそれぞれ8184, 2815および1623 ng・h/mLとC/CがT/Tに比べ約5倍高い値を示し、有意差を認めた。3群における上記血中濃度に反して上部消化管合併症状を訴えた症例はC/Cで60%、C/Tで30%およびT/Tで20%であった。術後に吐血を認め、胃潰瘍と診断された1症例はT/Tタイプであった。このことから、MDR1 C3435T 遺伝子多型は、(*R*)-LANの血中濃度に影響を与えるものの、上部消化管合併症状との関連性はないものと推測される。

日本薬学会 第126年会(3月28日~30日)

ミルナシプラン薬剤応答性に及ぼすTh1/Th2サイトカイン 遺伝子多型の影響

秋田大学医学部附属病院 薬剤部 ○井上 和幸、吉田 契造、
伊藤 邦彦、高橋 一志、鎌田 光宏、清水 徹男、樋口 久、鈴木 敏夫

免疫反応に大きく関わるヘルパーT細胞はその産生するサイトカインの違いから、Th1細胞とTh2細胞に二分される。Th1/Th2バランスは精神疾患の病因や病態に関わっている可能性が示唆されており、Th1/Th2バランスと抗うつ薬応答性との関連性を検討する目的で、Th1/Th2バランスを制御するサイトカイン遺伝子多型とミルナシプラン薬剤応答性との検討を行なった。大うつ病性障害(DSM-IV)の診断基準を満たし、MADRSスコアが21点以上の患者80名を対象とした。セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるミルナシプランを1週目まで50mg/day、以降は100mg/dayの用量で6週間服用した。MADRSを用いて抑うつ症状の改善度を服用開始前および1, 2, 4, 6週間後に評価した。試験終了時にMADRSスコアが開始前に比べて50%以上低下した患者をresponder、50%未満しか低下しなかった患者をnon-responderと定義し、IL-4(-590C/T), IL-12(1188A/C), IFN-gamma(874T/A)の各サイトカイン遺伝子多型と抗うつ薬応答性との関連性を検討した。ミルナシプラン服用患者80名のIL-4 -590C/T, IL-12B -1188A/C, IFN- γ 874T/A各種遺伝子多型とミルナシプラン薬剤応答性を検討した結果、各種サイトカイン遺伝子多型とミルナシプラン薬剤応答性の間に遺伝子型において有意な差は認められなかったが、アレル頻度ではIL-4 -590C/T, IL-12B -1188A/Cにおいて有意な差が認められた。このことから、IL-4 -590C/T, IL-12B -1188A/C遺伝子多型はミルナシプランの薬剤応答性に少なからず影響する可能性が示唆された。

日本薬学会 126 年会（平成 18 年 3 月 28～30 日）

秋田大学医学部附属病院における麻薬処方動向と評価

秋田大学医学部附属病院 薬剤部 ○寒河江 喜紀、安宅 久成、
畠山 千里、鈴木 敏夫

【目的】フェンタニル貼付剤、オキシコドン錠、モルヒネ水剤の市販により当院における疼痛緩和療法もここ1・2年で大きく変化している。当院におけるモルヒネ製剤、フェンタニル貼付剤の使用動向を解析し、過去2年におけるこれらの使用患者についてその使用量や処方動向、更には各患者の主病名による使用動向を解析した。興味ある結果が得られたので報告する。

【方法】当院における麻薬の使用量は麻薬の年間使用報告に基づいて過去5年間のデータより解析を行った。2003年10月から2005年9月までの過去2年間については麻薬処方箋を発行されている全患者（外来の院内・院外処方箋、入院処方箋、入院注射処方箋）を処方オーダーシステムから入手し、医事システムのデータと照合してデータを作成した。更に使用患者の病名を処方された診療科での病名データより入手し、ICD10分類による病名コードにて入力作業を行った。これをMicrosoftのExcel並びにAccessファイルとし、その剤形、使用量等の解析を行った。解析にはSPSS統計解析ソフトを使用し、解析と検定を行った。

【結果と考察】フェンタニル貼付剤の使用、オキシコドン持続性製剤の使用が著しく増加し、モルヒネ持続性錠剤と注射剤の使用が低下する傾向が見られた。過去2年間で当院にて麻薬処方された患者数は1343名（男性836名 女性507名）であり、院内で延べ99名、院外で延べ84名、入院で延べ1310名であった。悪性腫瘍を有する患者は1014名であり、悪性腫瘍以外では外科の手術、火傷等に329名使用されていた。後者の悪性腫瘍以外ではほとんどが注射剤の使用であった。錠剤や注射剤は用量の小さい製剤の使用量が減少しており、貼付剤の使用でも疼痛が抑えられない例に対して、従来に比較してより高用量から使用されることが示唆された。

日本薬学会 126 年会（平成 18 年 3 月 28～30 日）

抗がん剤レジメンに対応した放射線科薬剤管理指導業務の 効率化への取り組み

秋田大学医学部附属病院 薬剤部 ○佐々木 克也、宮形 慶子、
庄司 学、多田 均、鈴木 敏夫

【目的】病棟における薬剤管理指導は、卒後教育、調剤経験、服薬指導経験の違いにより、指導内容やその質に違いが認められることがある。そこで、我々は抗癌剤レジメン毎に薬学的モニタリングを行い、服薬指導経験などに左右されにくく、質を担保した効率的な薬剤管理指導業務構築のための検討を行なった。

【方法】2005/8/1～2005/10/31の3ヶ月間に放射線科病棟でオーダーされた抗がん剤レジメンの処方上位3レジメンについて、電子カルテから処方記録、看護記録、検査値等を原資料として使用薬品、患者さんの状態、副作用等について調査した。

【結果・考察】調査期間内にオーダーされた病院全体のレジメン数は429件であった。その内、放射線科のオーダーは、44件で全体の10.3%であった。また放射線科の上位3レジメン名はシスプラチン+5-FU+放射線療法(CRT-FP)が18件(40.9%)、ドセタキセル+放射線療法(DOC)が14件(31.8%)、低用量シスプラチン+5-FU+放射線療法(Low-dose FP)が9件(20.4%)であった。上位3レジメンの主な副作用は、CRT+FPでは、食欲不振、悪心並びに嘔吐であり投与開始後2日目までにほとんど全ての患者さんに認められた。また、DOCでは、高度の口内炎が、Low-dose FPでは、悪心、口内炎が認められた。放射線科に登録された抗がん剤レジメンの副作用と検査値異常を特徴づけ把握することにより患者さんに対して情報提供の正確性が向上し、臨床経験の浅い薬剤師においても効率的で質の高い薬剤管理指導業務を担える事が期待できた。

日本薬学会 126 年会（平成 18 年 3 月 28～30 日）

TDMの活用による抗MRSA薬の有効性・安全性について

中通総合病院薬剤課 吉田裕一 鎌田泰子 小池善和 佐々木修

1. はじめに

MRSA 感染患者は易感染性で高齢者が 70%を占めていると言われており¹⁾、当院においても平成 16 年度 MRSA 感染患者のうち治療のため抗 MRSA 薬を使用した患者の 72.7%は 70 歳以上であった。高齢者は一般に種々の臓器機能が低下し、薬物排泄の主要臓器である腎臓の機能も加齢により低下するため、抗 MRSA 薬使用に際しては腎障害・聴力障害などの副作用発現のリスクが高まる。また、これらの薬剤の使用は、耐性菌の問題から治療期間を短期間にし、かつ十分な効果を出す必要がある。つまり、抗 MRSA 薬の安全性、かつ有効性を確保するためには、薬物血中濃度モニタリング (TDM) による患者個々の腎機能や年齢、体重などに見合った至適投与計画に基づいて使用すべきである。

現在、MRSA 感染症に適応のある薬剤は、ハベカシン (ABK)、バンコマイシン (VCM)、タゴシッド (TEIC) の 3 剤のみである。このうち、アミノグリコシド系である ABK の抗菌力及び副作用の発現は濃度依存的であるため、最高血中濃度 (ピーク値) を有効域まで上昇させないと効果が不十分となり、かつ最低血中濃度 (トラフ値) を安全域まで低下させないと、副作用が発現するリスクが高まる。

ABK の添付文書における用法・用量は『1 日 150~200mg を 2 回に分け、筋肉内注射又は点滴静注する。点滴静注においては 30 分~2 時間かけて点滴静注する。』²⁾、血中濃度範囲は『ピーク値が 7~12 $\mu\text{g/mL}$ 、トラフ値が 2 $\mu\text{g/mL}$ 以下』とされている。ピーク値に関しては 12 $\mu\text{g/mL}$ (報告者によっては 14 $\mu\text{g/mL}$) まで上げることで更に効果的であるといわれている。

今回、上記の用法・用量に従い ABK の投与を開始し、TDM により投与スケジュールを変更した症例をもとに、抗 MRSA 薬の有効性・安全性について検討した。

2. 症例

71 歳男性、体重 55kg (推定)、Scr 値 0.8mg/dL。(ABK 投与前)

既往歴は高血圧、肝機能障害、脳血栓。現病歴は腰椎圧迫骨折、脱水、食欲不振。

3. 経過

H15.6/16、腰椎圧迫骨折にて入院。骨折の加療と、focus 不明の感染の治療をしていた。経口摂取困難で、PEG 施行。H16.3/28 より 40°C 台の発熱あり、同日の CRP 15.8 $\mu\text{g/dL}$ であった。3/29 血培より Staphylococcus が検出、MRSA 敗血症と診断された。翌日より ABK 1 回 100mg を 1 日 2 回 (投与時間 30 分) で投与開始。3/31 血中濃度測定を行い、結果は 8.5 $\mu\text{g/mL}$ であった。これをもとに解析を行い、1 回 150mg の 1 日 1 回 (投与時間 60 分) に変更することでより効果的に、かつ安全に使用できることを主治医に伝え、相談の上、投与計画を変更。4/2 再度血中濃度を測定し、10.03 $\mu\text{g/mL}$ と最高血中濃度が変更前より上昇していることを確認した。4/5 には CRP 1.3 $\mu\text{g/dL}$ まで減少。40°C 台であった発熱も 37°C 台まで低下。4/7 に ABK 投与を終了した。

図 1 はこの症例において、ABK 1 回 100mg を 1 日 2 回で継続投与を行った場合の血中濃度推移をシミュレーションしたものである。この投与計画で継続しても、最高血中濃度は十分に上昇しないことが予想される。同様に、最低血中濃度も副作用発現域である 2 $\mu\text{g/mL}$ を超えてしまう。

図 2 は、ABK の 1 回量を 150mg に増量、及び投与回数を 2 回から 1 回に変更した場合の血中濃度推移をシミュレーションしたものである。最高血中濃度は 12 $\mu\text{g/mL}$ 付近まで十分に上昇し、最低血中濃度は 2 $\mu\text{g/mL}$ を下回るところで推移すると予想される。

投与計画の変更により、1 日の総投与量は変更前より減少しているが、有効性と安全性が得られたと考えられる。

この症例の様に、添付文書に記載している用法・用量では、血中濃度が有効域に入らないことや、副作用発現域を越えてしまう場合があると言える。

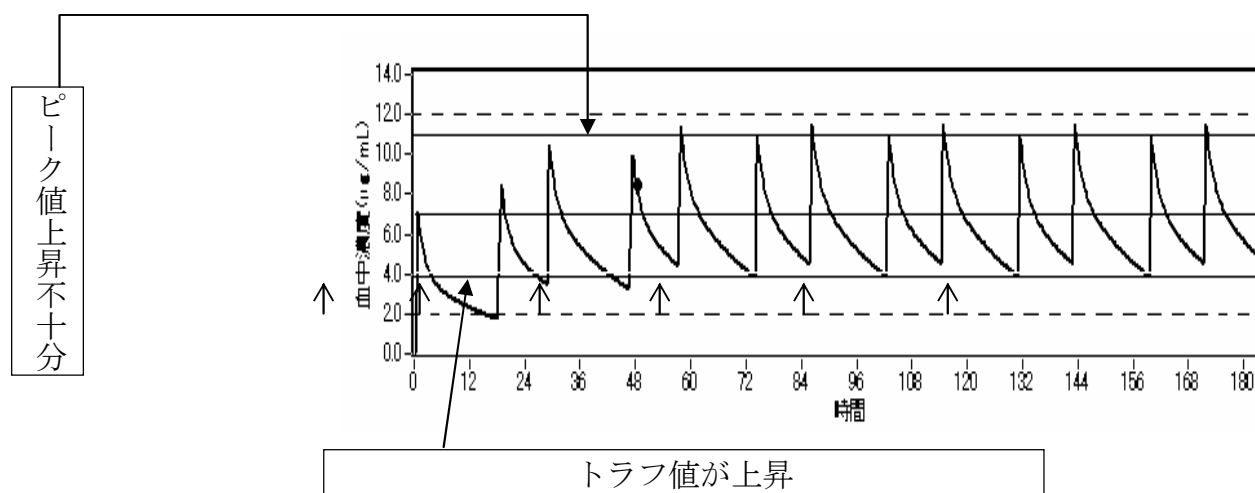


図1 ABK100mg 1日2回(投与時間30分)変更前シミュレーション

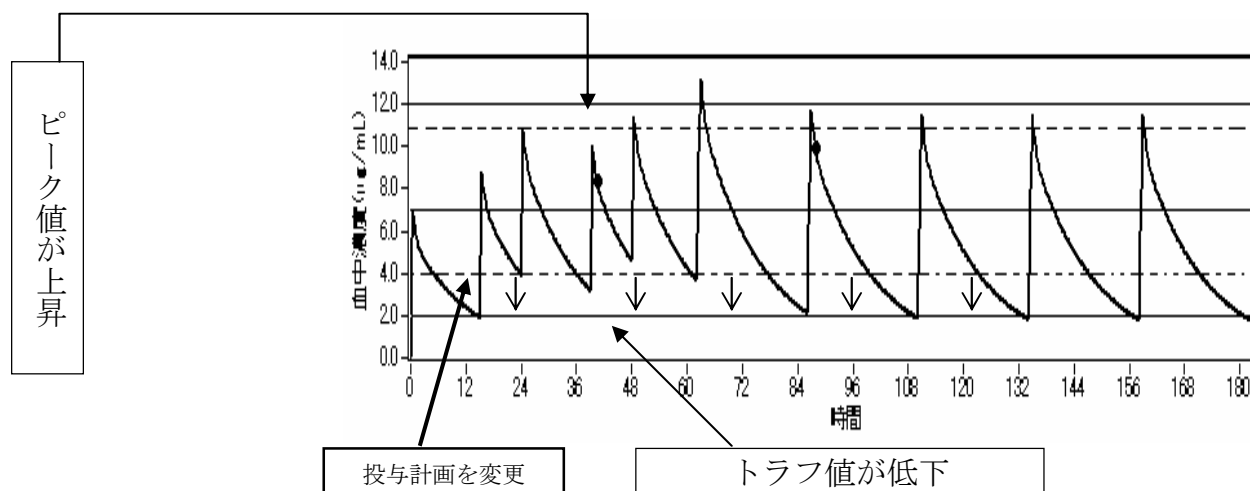


図2 ABK150mg 1日1回(投与時間60分)変更後シミュレーション

4. 結果および考察

今回の症例は、最高血中濃度の上昇がやや不十分であり、かつ最低血中濃度が安全域を越えることが予想されたため、治療期間の延長並びに副作用の発現が考えられた。そのため、TDMにより1回の投与量を増量し、投与間隔を延長した。これにより、ピーク値の上昇及びトラフ値の低下に繋がり、効果を最大限に発揮させて、副作用を未然に回避できたと考えられる。

5. まとめ

抗 MRSA 薬は患者の状態によって、血中濃度が有効域まで十分に上昇しない場合や、逆に有効域を過剰に越えて、副作用域に達してしまう場合がある。そこで TDM を行い、患者様それぞれの状態に最適な投与計画で治療を行うことで、治療期間の短縮に繋がり、さらに副作用を未然に回避できるのである。

抗 MRSA 薬を有効、かつ安全に使用する為には TDM は必須である。

6. 引用文献

- 1) 島田 馨、村尾 裕史：MRSA 感染症と薬物治療のコツ：84～88：1999
- 2) 明治製菓：『ハベカシン注射液』インタビューフォーム

中通病院医報 第 41 号（平成 17 年 12 月）