W-02

医薬品添付文書における薬物動態情報のあり方
個々の患者への薬物療法モニタリングを行う病院薬剤師の立場から

中島恵美、旭 満里子、松下 良、市村藤雄
金沢大学・医・病院薬剤部

DRUG INFORMATION OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS NEEDED
THERAPEUTIC DRUG MONITORING BY CLINICAL PHARMACIST
Emi NAKASHIMA, Mariko ASAH, Ryo MATSUSHITA, and Fujio ICHIMURA
Hospital Pharmacy, Takara-machi, Kanazawa 920, Japan

【はじめに】

昨今、全国的に薬剤部では患者指向の業務が進展しつつあり、病棟での服薬指導を含めた薬物療法モニタリングが一般化しつつある。個々の患者への医薬品の適正使用において、薬物血中濃度のモニタリング (TDM) とそれに基づく投与設計は重要な課題であり、実践的な動態パラメータが添付文書に記載されていることが望ましい。本稿では病院薬剤師の立場から添付文書の薬物動態情報の利用について述べたい。

【投与設計に必要なパラメータ】

薬物療法は複雑化しており、特殊な大量療法の例では尿のアルカリ化を行ったり、TDMを併用して初めて成功する。このような場合にはTDMを行うべき薬物療法であるということを明記し、安易に大量療法を行って事故を招くことがないように注意を喚起する必要がある。

用法用量は次の投与設計と連動することが多いので、連続した紙面上で薬物動態パラメータが提供されることが望ましい。多くの場合、一定の有効血中濃度を得るために必要なパラメータは、初回投与量 (LD) を決める分布容積と、維持量 (MD) を決めるクリアランスである。体重あたりのLD、MDの一覧表や、LDを使用できない場合、MDと血中濃度の非線形性、についての注意があれば、投与設計が容易となる。いったん定常状態に達した後、次の定常状態に達するまでの期間が消失半減期から予測できない場合は具体的な値が必要である。現実には起こっている副作用がどの薬物によるものかを知るためにも、薬物の消失半減期が時間的因果関係の判断の資料となる。

個々の患者では、病気の進行や回復の度合いに伴って投与方法の変更による血中濃度変化や、相互作用、活性代謝物の動態について調査することが多い。最少のサンプルで最多の情報を得るため

に、我々は新生児や肥満小児に対するTDM支援のための抗生物質投与法(1, 2)を確立した。また日本人の母集団パラメータを用いた抗痙攣薬のためのグラフ法(3)を考案し、臨床に応用している。肝機能や腎機能が低下した患者の検査値の影響や、クリアランスを見積もる計算式、グラフ法、ノモグラム、スライディングスケール法なども確立されたものは記載したり、引用することが必要であろう。

【裏付けとなる情報集の整備】

医薬品情報は生きた情報であり、刻々とその形を変えていく。薬物療法担当者には薬物分子が生体内でどう働くかを見抜くための総合的な想像力が要求されることから、裏付けとなる情報の整備も望まれるところである。標的臓器における薬物濃度を予測できる生理学的薬物速度論モデルは個体間変動の因子を解析する際にも有用と思われるが、構築例は限定されている。我々は抗生物質や塩基性薬物のモデル構築を行い、ついて脳内分布、肥満、加齢、術後回復期の体内動態変動要因を解析した(4-8)。このような添付文書の裏付けとなる情報の整備も必要である。副作用を避けるための動態パラメータに加えて積極的治療の成功を目指すパラメータの記載も望まれる。

【文献】

- (1) Y. Deguchi, et al., *J Pharm Sci* **77**, 674-8 (1988).
- (2) R. Koshida, et al., *Pharm Res* **6**, 486-91 (1989).
- (3) E. Nakashima, et al., *Ther Drug Monit* **17**, 12-18 (1995).
- (4) E. Nakashima, et al., *Chem Pharm Bull* **35**, 718-25 (1987).
- (5) K. Yokogawa, et al., *Pharm Res* **7**, 691-6 (1990).
- (6) J. Ishizaki, et al., *Drug Metab Dispos* **20**, 485-9 (1992).
- (7) K. Yokogawa, et al., *Biopharm Drug Dispos* **13**, 131-40 (1992).
- (8) K. Yokogawa, E. Nakashima, F. Ichimura, *Drug Metab Dispos* **18**, 258-63 (1990).