保険薬局におけるポピュレーションファーマコキネティクス 解析の有用性評価 —オランザピンの投与量に及ぼす喫煙と性差の影響—

佐藤弘希¹, 丸山 徹^{*1,2}, 小田切陽子¹, 三村絵美子³, 河上恵子³,
池田倫子³, 岡山善郎², 安楽 誠⁴, 小田切優樹⁴

ファーマダイワ・弓削薬局¹

ファーマダイワ²

弓削病院薬剤部³

熊本大学医学薬学研究部⁴

Evaluation of Usefulness of Population Pharmacokinetics Analysis Results to Community Pharmacy —Effects of Smoking and Gender Difference on Olanzapine Dosages—

Hiroki Sato¹, Toru Maruyama^{*1,2}, Yoko Otagiri¹, Emiko Mimura³, Keiko Kawakami³,
Rinko Ikeda³, Yoshiro Okayama², Makoto Anraku⁴ and Masaki Otagiri⁴

Pharma Daiwa Yuge Pharmacy¹

Pharma Daiwa Co., Ltd.²

Department of Pharmacy, Yuge Hospital³

Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University⁴

[Received March 3, 2006]
[Accepted June 23, 2006]

The results of a population pharmacokinetic (PPK) analysis for Japanese suggest that smoking and gender difference are factors influencing the clearance of olanzapine, an atypical antipsychotic drug. However, no post-marketing verification has been conducted regarding how these factors affect the prescribing of this drug by practicing physicians. We therefore conducted a retrospective analysis on the effects of smoking and gender difference on olanzapine dosages. The results showed that smokers received significantly higher doses of olanzapine than non-smokers and that males tended to receive higher doses of olanzapine than females. The dosage for male smokers, the highest dose group, was 1.3 times that for female non-smokers, the lowest dose group. These results showed good correspondence with those of the PPK analysis given in the package insert and suggests that PPK data could be useful information for the community pharmacist.

Key words — olanzapine, gender difference, smoking, population pharmacokinetic analysis, dose

緒 言

近年, 統合失調症治療に非定型抗精神病薬が汎用されている. 抗精神病薬は大きく定型抗精神病薬(定型薬)と非定型抗精神病薬(非定型薬)に分類されるが, 非定型薬は定型薬に比べ錐体外路症状のリスクが少なく, 陰性症状や認知機能の改善, あるいは再発予防といった効果が期待できるなど臨床的有用性の範囲が広い^{1,2)}. 現在,

わが国においてはオランザピン, クエチアピン, リスペリドン, ペロスピロンの4剤が上市されている. そのなか, オランザピンはドパミンやセロトニン受容体に加え, アドレナリンやヒスタミン, あるいはムスカリン受容体といった多種の神経伝達物質受容体に作用する結果, 優れた効果や忍容性を示す(CATIE study)³⁾. そのため, 米国における統合失調症治療のエキスパートコンセンサスガイドラインでも第一選択薬として推奨されており⁴⁾, わが国においても使用頻度は高い.

* 熊本市龍田町弓削646-136; 646-136, Yuge, Tatutamachi, Kumamoto-shi, 862-8002 Japan

ところで、オランザピンの有効性には個人差の存在が知られており、治験段階における日本人のポピュレーションファーマコキネティクス (PPK) 解析 ($n=113$) の結果でも、クリアランスを変化させる要因として喫煙と性差の影響が示唆されている⁵⁾。特に、喫煙については、統合失調症患者における喫煙率が一般人口に比べ有意に高いという報告もあり^{6,7)}、相互作用に対する十分な注意が必要である。ところが、実際、これらの因子が実地医家の処方に対しどの程度影響を及ぼしているのかを具体的に検証した市販後の調査結果は見あたらない。また、得られた結果を PPK 解析の結果と比較することは保険薬局における PPK の有用性を検証する上でも意義深いものと思われる。

そこで今回、オランザピンを服用している外来患者を対象とし、喫煙率およびオランザピンの投与量に及ぼす喫煙と性差の影響を明らかにすることを目的としてレトロスペクティブな処方解析を行った。また、その結果を PPK 解析の結果と比較検討し、保険薬局における PPK 解析の有用性について評価した。

方 法

平成16年9月から12月の間で、オランザピンが処方された外来患者95名を対象として、オランザピンの投与量と年齢、性別、喫煙の有無について調査を行った。オランザピンの投与量、年齢、性別は処方せんと薬歴から確認した。体重は、患者自身へのインタビューとカルテから確認した(男性平均体重(64.7 ± 6.5), 女性平均体重(57.2 ± 10.2))。

一方、喫煙状況の調査は問診票を利用した記述式で行い、対象者が来局時に確認した。対象者の喫煙状況は1日当たりの平均喫煙本数が13~28であり、40~50本といったヘビースモーカーは含まれていなかった。男性の平均喫煙本数は 21.3 ± 3.4 本、女性の平均喫煙本数は 18.1 ± 4.6 本であった。なお、今回の調査期間中、喫煙状況が大きく変動した対象者は存在しなかった。Table 1 に対象患者の特性を示した。いずれの群間においても年齢の有意な違いは認められなかった。

なお、調査前後一カ月間に処方変更があった場合、あるいは添付文書で併用注意薬剤のうち、オランザピンの

クリアランスに影響を与える薬剤(フルボキサミン、カルバマゼピン、リファンピシン、シプロキサンをはじめとするニューキノロン剤、オメプラゾールやランソプラゾール)が処方されている患者は調査対象外とした。また、オランザピンの服薬遵守度が低い場合も対象外とした。具体的には、薬局への次回来局日数を処方日数で割った値に投薬時のインタビューから残薬量や服薬状況を確認して補正を加えたものを服薬遵守度とし、この値が1.15以下の場合には調査対象とはしなかった。統計処理はt検定を用い、危険率5%以下を有意であると判定した。

PPK 解析の認知度に関するアンケート調査は保険薬局勤務薬剤師31名を対象として、①PPK の名称を聞いたことがあるか?、②PPK を理解しているか?、③PPK データが添付文書に記載されていることを知っているか?、④PPK データを使ったことがあるか?、の4項目について行った。

結果と考察

1. オランザピン服用患者における喫煙状況

オランザピン服用中の外来患者を対象に喫煙率を調査した結果を Table 2 に示す。対象患者のうち、男性の68.8%、女性の23.4%、全体の48.2% (平均値) が喫煙していた。この値は一般人口(20歳~70歳)における喫煙率(厚生省国民栄養調査⁸⁾; 男性46.8%、女性11.3%、平均値29.1%) に比べ高い値を示していた。また、本調査の対象者の平均年齢が約40歳であることを考慮して、最も分布が多かった30歳~49歳の一般人口における喫煙率と比較したが、やはりオランザピン服用の方が喫煙率は高かった。

従来から、統合失調症患者が喫煙を好む傾向にあることは指摘されてきた。例えば、米国で行われた調査では統合失調症患者の喫煙率は一般人口に比べ約3倍高いことが⁶⁾、またヨーロッパの調査では他の精神疾患患者に比べて有意に高い喫煙率が報告されている⁷⁾。今回実施した喫煙率調査からも、オランザピン服用患者の喫煙率

Table 1. 患者背景

	男性	女性	喫煙	非喫煙
対象者数	48	47	46	49
年齢(歳)	37.5 ± 8.8	40.4 ± 15.6	38.0 ± 9.0	39.5 ± 15.1

年齢 ; mean $\pm$ SD

Table 2. オランザピン服用患者における喫煙率調査
喫煙率(%)

	患者	日本人(成人)*	日本人(30~49歳)* *
男性	68.8	46.8	54.4~56.8
女性	27.7	11.3	10.7~18.1
平均値	48.3	29.1	32.6~37.5

* 厚生省国民栄養調査(平成15年)

* * 厚生省国民栄養調査(平成15年)
のうち30~49歳の平均喫煙率

は一般の日本人に比べ高い傾向にあることが確認され、これまでの知見を支持していた。統合失調症患者が喫煙を好む原因については不明な点が多く残されていたが、最近、喫煙行為が、疾病の陰性症状や認知機能障害を改善したり、薬剤による錐体外路症状を軽減する可能性が指摘されている⁹⁾。これは、たばこに含まれるニコチンがムスカリン受容体に作用することに起因しているのではないかと推察されている¹⁰⁾。

ただし、喫煙は、肥満や高血圧、あるいは高コレステロール血症と並び、心血管障害の危険因子であること^{11,12)}、また統合失調症患者における心血管障害の発症率が一般健常人に比べ有意に高いことを考え合わせると^{13,14)}、統合失調症患者に対しても禁煙を勧めるべきであると思われる。

2. オランザピンの投与量と喫煙の有無および性差の関係

日本人を対象とした PPK 解析 (n=113) の結果から、オランザピンのクリアランスに影響を及ぼす因子として喫煙と性差が指摘されている。今回の処方調査からも、オランザピンの投与量は非喫煙者に比べ喫煙者の方が有意に高い値を示した (Fig. 1)。また、女性に比べ男性の方が高用量を処方されていることが判明した (Fig. 2)。ここで、男女間の体重の違いを考慮して体重による投与量の補正を行い、同様な検討を行ったところ、女性よりも男性の方で投与量が大きくなる傾向が認められた (P=0.054)。さらに、これらの因子間には相加的な効果があり、各群の投与量は、男性喫煙群>女性喫煙群≒男性非喫煙群>女性非喫煙群の順に少なかった。Fig. 3 に示すように、最も投与量が多かった男性喫煙群の平均投与量 (14.2mg) と、最も低かった女性非喫煙群の平均投与量 (9.8mg) では約 1.4 倍の違いが認められた (P<0.001)。この結果に関しても体重補正を行ったところ、依然有意

Fig. 1. 統合失調症患者におけるオランザピンの投与量と喫煙の関係

Fig. 2. 統合失調症患者におけるオランザピンの投与量と性差の関係

Fig. 3. 男性喫煙群と女性非喫煙群におけるオランザピン投与量の比較

な差が求められており、平均投与量は両者の間で約 1.3 倍異なっていた (P<0.01)。

オランザピンの多くは肝臓で 10-N-グルクロン酸抱合体および 4'-N-デスメチル体に代謝される⁵⁾が、いずれの代謝物も薬理活性をもっておらず、活性本体は親化合物である。このうち、酸化的代謝物である 4'-N-デスメチル体は薬物代謝酵素チトクロム P-450 (CYP) の分子種である CYP 1A2 を介して生成される。古くから知られているように、この CYP 1A2 は喫煙などの環境因子により誘導されやすい¹⁵⁾。事実、喫煙により CYP 1A2 の活性が 6 倍上昇し、オランザピンの血中濃度が 1/5 に低下した症例も報告されている¹⁶⁾。加えて、CYP 1A2 の活性には性差が存在し、女性に比べ男性の方が高い活性を示すといった興味深い結果が報告されている¹⁷⁾。これらの知見から、今回観察された各群での投与量の差異は、上述した要因によりオランザピンのクリアランスが変動したことに起因するものと推察される。また、同様な調査を、オランザピンとは代謝酵素が異なる他の統合失調症治療薬クエチアピンやリスペリドンについて行っ

たところ、投与量に及ぼす喫煙および性差の影響は認められなかった(data not shown)。これらの結果から、オランザピンが処方された患者に対して、服薬指導、処方鑑査や処方設計支援を行う際は、喫煙や性差の影響を考慮する必要があると思われる。

3. 喫煙者に対するファーマシューティカルケア

平成18年の診療報酬改定により、医師による禁煙指導が保険適応になった。そのため、今後医師指導の禁煙指導が活発に行われることが予想される。このような状況下、禁煙用品を扱う立場にいる保険薬局薬剤師は禁煙が薬物治療に及ぼす影響について熟知しておく必要がある。

ただし、上述したように、オランザピンはCYP1A2の基質薬物であるため、喫煙により体内動態が影響を受けやすく、添付文書でも喫煙は併用注意に位置付けられている¹⁸⁾。例えば、オランザピン服用の喫煙者が突然禁煙した場合、CYP1A2の活性が低下し、オランザピンの血中濃度が上昇する結果、副作用が惹起される危険性も懸念される。事実、海外では、1日40本喫煙していたオランザピン服用患者が、突然1日20本へ減煙したところ、数日後にアカシジアやジスキネジアなどの有害事象が出現し、オランザピンの減量で回復した症例が報告されている¹⁹⁾。また、オランザピンのプロトタイプであるクロザピン(わが国未発売)においても同様な現象が認められている²⁰⁾。したがって、オランザピン服用患者に対する禁煙指導については十分な注意を払う必要があり、場合によってはオランザピンの減量を考慮しながら行わなければならない。

しかしながら、禁煙後、どのくらいの期間が経てばCYP1A2の誘導がなくなり、基質薬剤のクリアランスが非喫煙状態と同等になるのかについては未だ統一の見解は得られていない。CYP1A2の代表的な基質薬物であり、喫煙との関係が最も良く研究されているテオフィリンの場合でも、ヘビースモーカーでは3カ月～2年間程度経過しないと影響が残るという見解もあれば²¹⁾、禁煙後一週間で正常の状態に戻るといった報告もある²²⁾。最近、Faberらは、禁煙によるCYP1A2活性の低下は、禁煙後すぐから起こり始めるため、禁煙と同時にテオフィリンの投与量を減量させる必要があると指摘している²³⁾。また、その際の具体的な減量方法として、薬物血中濃度モニタリング(TDM)を行いながら禁煙後4日目までは投与量を10%ずつ減らすことを提案している。しかしながら、オランザピンはTDMの対象薬剤ではないため、Faberらがテオフィリンで示しているような細やかな対応は難しい。そのため、現時点では効果と副作用のモニタリングを行いながら、少量ずつ慎重に減量していくか、あるいは喫煙の影響を受けにくい同効薬のクエチアピン、リスペリドン、アリピプラゾールなどへの変

更を考慮することが実践的な対応ではないかと思われる。

その一方、禁煙の継続は困難で、多くの場合、7～10年の期間をかけて平均3～4回の禁煙の試みを経た後に生涯禁煙者へなることができるといわれている²⁴⁾。そのため、薬剤師は禁煙患者に対しても再喫煙の可能性を常に念頭に置き、喫煙あるいは禁煙の状況を定期的にフォローすべきである。一方、患者へは、オランザピンと喫煙の関係について十分な情報提供を行うとともに、禁煙後の副作用についてモニタリングを行う必要がある。他方、処方医に対しては、オランザピンを服用している喫煙者およびその喫煙状況、あるいは禁煙希望者に関する情報を提供し、オランザピンの処方設計を支援していくべきであろう。

また、喫煙によるCYP誘導効果はタバコに含まれるニコチンではなく、それ以外の多環式芳香族炭化水素に起因している²⁵⁾。そのため、禁煙補助薬を用いたニコチン補充療法は、基質薬剤のクリアランスには影響を及ぼしにくいと考えられている。したがって、オランザピン服用者の禁煙指導には必要に応じてニコチン補充療法を活用していくことを考慮すべきであろう。

4. 保険薬局業務におけるPPK解析データの有用性

今回の投与量に関する調査結果は、添付文書に記載されているPPK解析のクリアランスに関する結果(Fig. 4)とよく対応していた。例えば、オランザピンのクリアランスは最もクリアランスの大きかった男性喫煙群(14.3L/hr)と最も小さかった女性非喫煙群(11.0L/hr)で約1.3倍異なっているが、これは今回の投与量の差異(約1.3倍)と対応していた。今回の調査に際し、処方医は患者の状態を見ながらさじ加減を行って投与量を設定していたが、これが結果的にはPPK解析の結果と対応していた。このことは、PPKデータが実地医療の薬剤師業務においても有用な情報源となりうる可能性を示唆している。

しかしながら、保険薬局において実際にPPK解析デー

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

ポピュレーションファーマコキネティック解析(113名の患者、415の定常状態血漿中濃度の測定値を対象とし、ソフトウェアはNONMEM version V Level 1を用いた)から、吸収速度定数と見かけの分布容積をすべての部分集団で共通と仮定した場合、喫煙及び性差がクリアランスを変化させる要因として示唆された。クリアランス(CL/F)の母集団代表値及びその95%信頼区間は、男性喫煙者で14.3L/hr (11.8～16.8)、女性非喫煙者で11.0L/hr (9.0～13.0)であった。各部分集団において年齢の影響は認められなかった。

Fig. 4. ジプレキサ®の添付文書におけるポピュレーションファーマコキネティクス解析結果の記述((改訂第7版), 2004. (薬物動態の項を一部抜粋))

Q1: PPKの名称を聞いたことがあるか?

Q2: PPKの内容を理解しているか?

Q3: PPKデータが添付文書に記載されていることを知っているか?

Q4: PPKデータを業務で使ったことがあるか?

Fig. 5. PPKに関するアンケート調査
n=31(保険薬局勤務薬剤師)

タを考慮に入れ、日常業務に活用しているところは少ないようである。事実、われわれが保険薬局薬剤師を対象として行った調査(n=31)でも、PPKデータに関する理解度や関心度は低く、業務に活用しているケースは見あたらなかった(Fig. 5)。今回の検討結果は処方医に対してフィードバックしており、処方設計の際に考慮してもらっている。他方、薬局からはオランザピン処方患者の喫煙状況に関して定期的に情報提供を行っている。

一部の保険薬局では、薬物血中濃度モニタリング(TDM)を行い、処方設計に参画しているところもあるが、大部分の薬局はTDMを行う環境が整っていないため、投与量と血中濃度の関係を考慮する機会が少ない。このような状況下でも、消失クリアランスに影響を及ぼす要因が明らかにされていれば、目の前の患者にこれらの因子をあてはめることにより血中濃度、ひいては投与量の目安を予測する際の一助になると思われる。

最近、徐々にではあるが、PPKデータが添付文章にも記載されるようになってきたが、その反面、オランザピンのように添付文書の改訂に伴い、PPK解析結果の記述が削除されたものもある。今後、臨床現場でのさらなるPPKデータの有用性を示すことにより、多くの薬剤で添付文書への記載が増えていくことを期待する。他方、保険薬局薬剤師も、医薬品の適正使用を推進していくために、PPK解析に熟知するとともに、それらを現場での処方鑑査や副作用モニタリングに積極的に活用し

ていくことが大切であろう。

引用文献

- 1) 染矢利幸, 渡部雄一郎, “精神薬理ハンドブック”, 樋口輝彦, 小山司, 神庭重信編, 医学書院, 東京, 2003, pp.107-123.
- 2) J.M. Davis, N. Chen, I.D. Glick, A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics, *Arch Gen Psychiatry*, **60**, 553-564 (2003).
- 3) J.A. Lieberman, T.S. Stroup, J.P. McEvoy, M.S. Swartz, R.A. Rosenheck, D.O. Perkins, R.S. Keefe, S.M. Davis, C.B. Davis, B.D. Lebowitz, J. Severe, J.K. Hsiao, Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia, *N. Engl. J. Med.*, **22**, 1209-1223 (2005).
- 4) J.P. McEvoy, P.L. Scheifler, A. Frances, “エキスパートコンセンサスガイドラインシリーズ統合失調症の治療1999”, ライフサイエンス, 東京, 2000, pp.52-69.
- 5) ジプレキサ錠インタビューフォーム(改訂第6版), 2004.
- 6) J.B. Lohr, K. Flynn, Smoking and schizophrenia, *Schizophr. Res.*, **8**, 93-102 (1992).
- 7) D. Ziedonis, J.M. Williams, D. Smelson, Serious mental illness and tobacco addiction: a model program to address this common but neglected issue, *Am. J. Med. Sci.*, **326**, 223-230 (2003).

- 8) 厚生労働省「国民栄養の現状」, 国民栄養調査結果(平成15年).
- 9) E.D. Levin, W. Wilson, J.E. Rose, Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics, *Neuropsychopharmacology*, **15**, 429-436 (1996).
- 10) 高橋長秀, 稲田俊也, 統合失調症と喫煙, 臨床精神薬理, **7**, 951-957 (2005).
- 11) Z. Chen, J. Boreham, Smoking and cardiovascular disease, *Semin Vasc Med.*, **2**, 243-252 (2002).
- 12) S.L. Kamholz, Pulmonary and Cardiovascular Consequences of Smoking, *Clin. Occup Environ Med.*, **157**, 157-171 (2005).
- 13) R.G. McCreadie, Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: descriptive study, *Br. J. Psychiatry*, **183**, 534-539 (2003).
- 14) C.H. Hennekens, A.R. Hennekens, D. Hollar, D.E. Casey, Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease, *Am. Heart. J.*, **150**, 1115-1121 (2005).
- 15) G.G. Gibson, P. Skett, “薬物代謝学”, 村田敏郎訳, 講談社, 東京, 2000, pp. 151-167.
- 16) J.A. Carrillo, A.G. Herraiz, S.I. Ramos, Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP) 1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine, *J. Clin. Psychopharmacol.*, **23**, 119-127 (2003).
- 17) 上野光一, 薬剤の体内動態の性差, 日本病院薬剤師会雑誌, **41**, 1365-1386 (2005).
- 18) ジブレキサ錠添付文章(改訂第7版), 2004.
- 19) D.F. Zullino, D. Delessert, C.B. Eap, M. Preisig, P. Baumann, Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **17**, 141-143 (2002).
- 20) E. Skogh, F. Bengtsson, C. Nordin, Could discontinuing smoking be hazardous for patients administered clozapine medication? A case report, *Ther. Drug Monit.*, **21**, 580-582 (1999).
- 21) S.N. Hunt, W.J. Jusko, A.M. Yurchak, Effect of smoking on theophylline disposition, *Clin. Pharmacol Ther.*, **19**, 546-551 (1976).
- 22) B.L. Lee, N.L. Benowitz, P.3rd. Jacob, Cigarette abstinence, nicotine gum, and theophylline disposition, *Ann Intern Med.*, **106**, 553-555 (1987).
- 23) M.S. Faber, U. Fuhr, Time response of cytochrome P 450 1A2 activity on cessation of heavy smoking, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **76**, 178-184 (2004).
- 24) 中村正和, 大島明, 禁煙サポートを科学する, 臨床科学, **34**, 195-206 (1998).
- 25) V.P. Bozikas, M. Papakosta, I. Niopas, Smoking impact on CYP1A2 activity in a group of patients with schizophrenia, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **14**, 39-44 (2004).