

保険薬局における薬物動態パラメータの添付文書等への記載率に関する調査
～抗菌薬を例に～

渡辺史也¹, 越前宏俊¹, 大熊哲汪^{2*}

**A Study on the Availability of Pharmacokinetic Information of Antimicrobial Drugs that are Useful
for the Pharmaceutical Care in Community Pharmacies**

Fumiya Watanabe¹, Hirotochi Echizen¹, Tetsuo Ohkuma^{2*}

Pharmacists working in community pharmacies are expected to give individualized pharmaceutical care to local residents. While pharmacokinetic information is indispensable for tailoring doses of drugs in patients with different diseases and medications, it remains unclear whether adequate pharmacokinetic information is accessible in a community pharmacy setting. In the present study we investigated whether 6 primary pharmacokinetic parameters of 15 oral antimicrobial drugs that were in regular stock at community pharmacies in Nagano Prefecture, were accessible via publically available data sources (i.e., prescribing information, interview form, and summary basis of drug approval) from February to March, 2018. The 6 parameters were bioavailability (F), volume of distribution (Vd), systemic clearance (CL_{tot}), amount of urinary excretion as unchanged drug (A_e), unbound fraction in plasma (fu_P) and blood to plasma drug concentration ratio (B/P). We also calculated the disclosure rate of these parameters by dividing the described number of parameters of packed inserts by all number of parameters we could obtain. Results showed that reliable information of the 6 parameters -F, Vd, CL_{tot}, A_e, fu_P and B/P- were available for 7%, 7%, 0%, 0%, 73% and 0% of the drugs respectively. The disclosure rate of these parameters was very low at 38% in package inserts. We consider that insufficient pharmacokinetic information was available to provided good quality pharmaceutical care in community pharmacies.

Key words; community pharmacy, drug information, pharmacokinetic parameters,
package insert, clinical test result

Received September 7, 2018; Accepted October 18, 2018

¹ Fumiya Watanabe, Hirotochi Echizen 明治薬科大学薬物治療学, ² Tetsuo Ohkuma 株式会社メディカルアソシエイツ

* 連絡先: 株式会社メディカルアソシエイツ 大熊哲汪

〒382-0003 長野県須坂市旭ヶ丘 1-10 E-mail: info@med-aso.com

1. 緒言

地域医療における医薬分業と医薬連携が進展するとともに、処方箋に臨床検査値を記載して発行する医療機関が増えてきた^{1,2)}。これにより、薬局薬剤師は患者の病態をより正確に把握できるようになり、個別患者の臨床背景に対応して医薬品の服薬指導が可能となり医療の安全と質の向上につながる事が期待されている。たとえば、患者の肝機能や腎機能等を把握したうえで処方された薬物の体内動態特性に応じて薬用量を考慮し、調剤、服薬指導することは重要である。さらに言えば、血漿中蛋白結合率の高い薬物については、直接の薬効の指標となる遊離形薬物濃度の病態時における変化を考慮して、副作用の防止・早期発見に努めることが今後の薬局薬剤師の責務の一つとなるだろう。

薬局に勤務する薬剤師が日常の場で処方された医薬品の薬物動態を活用して薬剤師の職能を発揮するためには、遊離形薬物濃度の病態や併用薬に応じた変化を予測するために必要となる6種類の基本的薬物動態情報(生物学的利用率(F)、分布容積(Vd)、静脈内投与後に測定された総(全身)クリアランス(CL_{tot})、尿中未変化体排泄量(Ae)、血漿中遊離形薬物分率(fuP)、血中総薬物濃度/血漿中薬物濃度比(B/P))を必要な時に遅滞なく入手できる事が重要である³⁾。感染症治療に用いられる抗菌薬は年齢や合併症によらず処方され、併用薬も多いことから薬剤師として個別の患者の病態や相互作用の観点から薬物動態の知識を活用する機会が多いと考えられる。

医薬品添付文書等に記載されている薬物動態は多くの場合、血中総薬物濃度の解析に基づく値である。しかし、血漿蛋白結合率の高い

薬物では、病態による血中総薬物濃度と遊離形薬物濃度の変化は一致しない。例えば病態時に固有クリアランスが低下し、遊離形薬物濃度が上昇しても、薬物結合蛋白濃度の低下や蛋白結合部位で競合する薬物の併用によるfuPの増加が存在すると、血中総薬物濃度は変化しにくい。また、固有クリアランスの変化がないために遊離形薬物濃度は不変であっても、fuPの増加のみがあると、血中総薬物濃度が低下するために見かけ上薬効が減少するように予測されることがある³⁾。添付文書などの血中総薬物濃度情報に依存した解釈をすると、遊離形薬物濃度の変化に起因する薬物効果や副作用の解釈を誤る可能性がある。このようなことを理解した上で、薬物動態情報を正しく解釈して患者の薬物治療に用いる必要がある。

そこで、当該薬局で採用されていた内服抗菌薬15品目につき、標準的なインターネット環境でアクセスできる情報源(医薬品添付文書、医薬品インタビューフォーム、医薬品審査概要等)における薬物動態情報の記載率を調査したので報告する。

2. 対象および方法

調査を行った薬局は、長野県須坂市の郊外の団地内に開設された面で処方箋を応需する保険薬局であり、主な来局者は団地内住民である。調査対象とした医薬品は同薬局において2018年3月時点で在庫していた経口抗菌薬15品目(アモキシシリン水和物、ファロペネムナトリウム水和物、アジスロマイシン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン水和物、ミノサイクリン塩酸塩、セフカペンピボキシル塩酸塩水和物、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフポドキシムプロキセチル、セファクロル、モキシフロキサシン塩酸塩、シタフロ

キサシン水和物, レボフロキサシン水和物, メシル酸ガレノキサシン水和物)であった. 15品目のうち, 経口投与製剤のみが市販されている抗菌薬はアジスロマイシン, エリスロマイシン, ミノサイクリン, レボフロキサシンを除く 11品目であった. なお, モキシフロキサシンは点眼薬もあるが, 本研究では経口投与製剤のみとして便宜上分類した.

収集した薬物動態情報は医薬品に固有な primary pharmacokinetic parameter である F , V_d , CL_{tot} , Ae , fuP , B/P の 6種類とした. CL_{tot} , V_d , Ae については, 静脈内投与後のみ正確に評価できるため, それ以外の投与経路後に求められた値である場合には記載なしとした. Ae については静脈内投与後のデータであること, 尿中の未変化体のみを測定している事, さらに全身消失半減期の 4 倍以上の累積排泄量を測定している事を正確な評価の 3条件とし, この基準を満たす場合に記載ありとした. ただし, 経口クリアランス(CL_{tot}/F), 経口投与後のデータから求めた分布容積(V_d/F), 及び経口投与後のデータから求めた尿中未変化体排泄量($Ae \cdot F$)は参考として併記した.

調査に用いた文献は医薬品医療機器審査機構(PMDA)のホームページ⁴⁾から閲覧できる医薬品添付文書, 医薬品インタビューフォーム, 申請資料概要とした. これらの資料で入手不可能な薬物動態情報は, 製造販売元企業に電話で照会するか, 代表的な薬理学書であるグッドマン・ギルマンの薬理学書⁵⁾も調査した. 薬物動態情報の記載率は調査した文献に記載があった薬物動態情報数を, 調査した薬物動態情報数の総数(15品目×6種類=90)で除した値(%表示)とした. 医薬品添付文書及び医薬品インタビューフォームに記載がある薬物動

態情報数を, 電話照会まで実施して得られた薬物動態情報数で除した値(%表示)を, 薬物動態情報の開示率とした. これらの調査は 2018年 2月から同年 3月 26日までに行った.

3. 結果

医薬品添付文書における薬物動態情報の記載率を図 1 に示した. fuP の記載率は 73%と高かったが, それ以外の 5 種類のパラメータ記載率は 0 から 7%と極めて低かった. 特に, Ae については経口投与後の測定値で F の併記がないために正しい評価ができない場合が多く, $Ae \cdot F$ としての記載と F が併記されていた医薬品はモキシフロキサシンのみであった. 同様に, CL_{tot} についても経口投与後の血中濃度時間下面積と投与量から算出された経口クリアランス(CL_{tot}/F)が記載されている例が多く, F の併記がないため, CL_{tot} が正確に見積もられなかった.

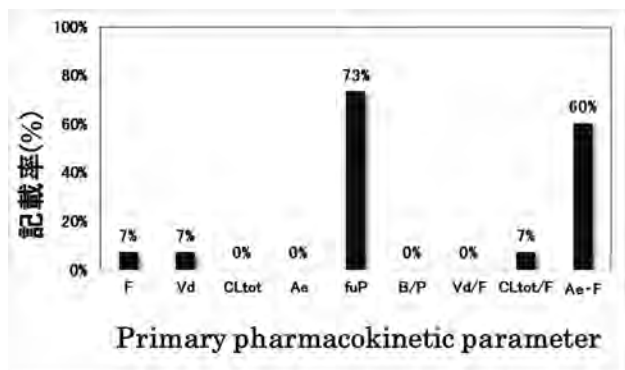


図 1. 添付文書における基本的な薬物動態情報の記載率 (%)

各種薬物(表 1 記載)の添付文書における基本的な動態パラメータの記載率を示した. なお, 経口投与後の薬物濃度時間データから計算した経口クリアランス(CL_{tot}/F)と経口投与後のデータから求めた尿中未変化体排泄量($Ae \cdot F$)のみが記載されている場合には CL_{tot} と Ae は計算できないため無記載とし, 参考として CL_{tot}/F および $Ae \cdot F$ を示した.

表1 薬物動態情報が得られた情報源

抗菌薬名	F	Vd	CLtot	Ae	fuP	B/P
アモキシシリン	I, S				P, I, S	
ファロペネム					I, S	
アジスロマイシン	I, S	P, I, S	I, S		P, I, S	
エリスロマイシン					P, I, S	
クラリスロマイシン	I, S				P, I, S	
ミノサイクリン						
セフカペンピボキシル					P, I, S	
セフジニル					I, S	
セフジトレン					P, I, S	
セフポドキシム	I, S	I, S	I, S		P, I, S	
セファクロル					P, I, S	
モキシフロキサシン	P, I, S	Tのみ	S	S	P, I, S	S
シタフロキサシン	Tのみ				P, I, S	S
レボフロキサシン	S	I, S	I, S	Tのみ	P, I, S	
ガレノキサシン	I, S	S	S	S	P, I, S	

抗菌薬名の表記では塩は省略した。P=医薬品添付文書(Prescribing information), I=医薬品インタビューフォーム(Interview form), S=申請資料概要(Summary basis of approval), T=電話照会(Telephone inquiry), F=生物学的利用率 (bioavailability), Vd=分布容積 (volume of distribution), CLtot=全身クリアランス, Ae=尿中未変化体排泄量, fuP=血漿中遊離形薬物分率, B/P=血中総薬物濃度/血漿中薬物濃度比。

表1に各種医薬情報の得られた情報源を示した。電話照会による情報収集で明らかになった件数は3件であったが、この情報はいずれも一般には非公開の情報とのことであった。インターネットによる医薬品申請資料概要の閲覧により7件の情報が得られた。これらにより6種類すべての情報が得られた医薬品はモキシフロキサシン1品目であり、5種類の情報が得られた薬物はレボフロキサシンとガレノキサシンの2品目であった。グッドマン・ギルマンの薬理書ではB/P比情報は全ての薬物で得られなかったものの、ファロペネム、セフカペン、セフジトレン、シタフロキサシン、ガレノキサシンの5品目を除く9品目で5種類

の薬物動態情報が、セファクロルではFを除く4種類のデータが入手できた。医薬品添付文書における薬物動態情報の開示率を計算すると38%であり、医薬品インタビューフォームにおいても同様に計算すると70%であった。

4. 考 察

今回調査した6種類の薬物動態情報は、遊離形薬物濃度の変化を予測するために必要不可欠な情報である³⁾。これらを用いることにより、患者のある病態時に、医薬品を投与した場合の遊離形薬物濃度変化の予測が可能となる。この視点を持ち、患者と接することで副作用

の早期発見等に繋がると著者らは考える。

新田らは今回の研究と同様の基準を用いて医薬品インタビューフォームにおける 5 種類の必須な薬物動態情報の記載率を 321 品目の薬物について調査した⁶⁾。彼らが報告した記載率は F, Ae, CLtot, Vd, 及び fuP について、それぞれ 24%, 2%, 6%, 7%, 74%であり、本研究も同様の傾向を示した。本研究では、保険薬局における薬剤師の臨床活動を想定して医薬品インタビューフォームに加え、申請資料概要及び電話照会による情報収集を行った点が新田らの報告と異なる。また、薬物動態情報の開示率を算出し、製造販売元企業が所持している薬物動態情報量と、公開されている医薬品情報源に記載がある薬物動態情報量に乖離が見られる点を明らかとした点異なる。

本研究の結果から、医薬品情報を入手する環境は大きく改善しているにも関わらず、未だに必要な薬物動態情報の収集は容易ではないことが判明した。今回調査した抗生剤 15 品目について、インターネット上で公開された医薬品の基本的情報源である医薬品添付文書と医薬品インタビューフォームに限定すると 6 種類の薬物動態情報は fuP を除いてほとんど記載されていなかった。一方、定評のある薬理学・臨床薬理学書であるグッドマン・ギルマンの薬理書を参照すると必要な情報の 54%が入手可能であった。したがって現状では、インターネットで公開された情報源のみでは不十分であることが判明した。経口投与製剤 11 品目中 5 品目では、静脈内投与に基づく薬物動態情報が全く得られなかった。経口投与で薬物血中濃度データは F を含む情報となるため、F の値が不明である場合、CLtot/F, Vd/F, Ae・F などのパラメータは薬物動態を把握する情報とはなり得ない⁶⁾。厚生労働省資料⁷⁾によると、2019 年より医薬品添付文書記載要領が変

更になり、バイオアベイラビリティ(F)の記載欄が設けられた。今回の調査でも、仮に F が記載されていれば CLtot では 7%, Ae では 60%の薬物動態情報が添付文書上から入手可能となるため、今後利用できる情報量の増加が期待される。

6 種類の薬物動態情報を活用するためには患者の薬物動態関連病態情報の参照が不可欠である。この問題点は、近年処方せんへの臨床検査値の記載が進みつつあるため改善傾向にある^{1,2)}。院外処方箋には、肝機能及び腎機能の指標として ALT, AST, eGFR, 血清クレアチニン値などが記載され、治療効果に関する血糖値や脂質などの検査値が記載されていることが多い^{8,9)}。しかし、薬物動態の個別化という観点からは未だ不十分なことが多い。例えば、肝機能の情報として記載されている代表的な肝細胞逸脱酵素であるアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)は肝細胞障害型の肝機能障害は良く反映するが、胆汁うっ滞型肝障害では変化しにくい¹⁰⁾。そのため、例えばロスバスタチンなど胆汁排泄型薬物の消失を考える際にはアルカリフォスファターゼ(ALP)やビリルビンなどの検査値も必要となる。また薬物は一般的に蛋白結合していない遊離形薬物が薬効を発現すると考えられているため、血漿中蛋白結合率の指標となる血清アルブミン濃度の情報も重要である。このように、臨床薬物動態を予測する際には従来よりももう一段踏み込んだ患者情報が必要と考えられる。今後、処方箋に記載される臨床検査値の充実が図られれば医薬および薬業連携が益々発展することが期待される。

引用文献

- 1) 厚生労働省：平成27年度診療所における医薬品安全性情報の入手・伝達・活用状況等に関する調査，調査結果報告書，2018年8月29日アクセス。
<http://www.pmda.go.jp/files/000211637.pdf>
- 2) 厚生労働省：平成27年度薬局における医薬品安全性情報の入手・伝達・活用状況等に関する調査，調査結果報告書，2018年8月29日アクセス。
<http://www.pmda.go.jp/files/000211645.pdf>
- 3) 緒方宏泰，増原慶壮，松本宜明，木島慎一，高橋晴美，eds，“臨床薬物動態学第3版”，丸善，東京，2015，pp. 7-74.
- 4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：医療用医薬品情報検索，2018年8月29日アクセス。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iya kuSearch/>
- 5) Thummel KE, Shen DD, Isoherranen N. 付録II，投与方式の設計と適正化：薬物動態のデータ In: Brunton LL, Chabner B, Knollman B, eds，“グッドマン・ギルマン薬理書第12版”，廣川書店，東京，2013，pp. 2458-2568.
- 6) 新田邦宏，三原潔，緒方宏泰，インタビューフォームにおける薬物動態情報の現状と問題点，TDM研究，2003；20(4)：291-296.
- 7) 厚生労働省：薬生発0608第1号，医療用医薬品の添付文書等の記載要領について，2018年8月29日アクセス。
<http://www.pmda.go.jp/files/000218446.pdf>
- 8) 京都大学医学部附属病院薬剤部：院外処方箋への検査値の記載について，2018年10月16日アクセス。
<https://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~yakuzai/yakkyoku/20130918.html/>
- 9) 千葉大学医学部附属病院薬剤部：院外処方箋への検査値の記載について，2018年10月16日アクセス。
<https://www.ho.chiba-u.ac.jp/pharmacy/kennsachi1.html/>
- 10) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル，薬物性肝障害，2018年8月29日アクセス。
<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0804002.pdf>