

保険薬局における表計算ソフト Microsoft Excel[®]を用いた薬物血中濃度推移の簡易評価

山本佳久¹, 鈴木豊史^{*2}, 深水啓朗², 鎌野 衛¹, 伴野和夫²
有限会社若葉調剤薬局桜木薬局¹
日本大学薬学部薬剤学ユニット²

Simplified Means of Evaluating Drug Concentrations in Patients' Blood Using Microsoft Excel[®] at a Community Pharmacy

Yoshihisa Yamamoto¹, Toyofumi Suzuki^{*2}, Toshiro Fukami²,
Mamoru Kamano¹ and Kazuo Tomono²
Sakuragi Pharmacy, Wakaba Pharmacy Co. Ltd.,¹
Research Unit of Pharmaceutics, College of Pharmacy, Nihon University²

{ Received November 29, 2006 }
{ Accepted March 26, 2007 }

Using Microsoft Excel[®], we explained in simple terms how the times of taking drugs are determined to patients at a pharmacy counter, in the case of medicines for children. We highlighted the change in drug concentrations with time using pharmacokinetics parameters, such as time of peak concentration, half-life, and area under the blood concentration-time curve, whose values were indicated in the interview-form.

Prediction of the blood drug concentration curve was based on the one-compartment absorption model. We found that various drugs, such as aciclovir (Astric[®] dry syrup), oseltamivir phosphate (Tamiflu[®] dry syrup), clarithromycin (Clarith[®] dry syrup), cefditoren pivoxil (Meiact MS[®] fine granules), oxatomide (Celtect[®] dry syrup) and procaterol hydrochloride (Meptin[®] dry syrup), had characteristic concentration patterns that could be understood visually. We also noted that the indices provided by our simple evaluation using Microsoft Excel[®] enabled drug concentrations in blood-time profiles to be compared visually in the case of patients complying with medication schedules and those not complying e.g. in the case that schedules are modified, the patient misses taking medicine or takes more than 1 dose at once. It was also possible to examine the relationship between the predicted blood concentration patterns of drugs and their efficacy or safety for each medicine. This technique would be useful means of helping pharmacists to fully realize their role in the community pharmacy.

Key words — drug concentration-time profile, pharmacokinetic parameters, Microsoft Excel[®], interview-form, community pharmacy

緒 言

薬局薬剤師は患者に薬剤を適正に服用してもらうために、薬剤の効能・効果に加え、薬物動態学的な見地からも服薬指導することが重要な職務であると考えられる。主に小児科の処方せんを受け付けているわれわれの薬局では、日常業務において患児の保護者と接遇する機会が多い。その際に、患者から受ける相談の1つとして、指示された薬剤の服用間隔と患者の生活スタイルの相違に起因する薬剤の服用時刻の問題がある。このような相談

に対し、薬剤師が患者の生活スタイルに応じた薬剤服用時刻を適切に説明するためには、当該薬剤についての薬物動態学的な特性を把握し、それを基に考察する必要があると考えられる¹⁾。

近年、血中薬物濃度モニタリング(TDM, therapeutic drug monitoring)システム構築に関する理論的方法論の研究が飛躍的に進み²⁾、多数の臨床の場合においてTDMが広く応用されるようになった。最近では、薬物代謝能の予測に代謝酵素の遺伝子多型を結び付けてTDMに利用する研究とその実施が行われている³⁾。保険薬局においても医療機関から患者の薬物血中濃度に関するデータの

* 千葉県船橋市習志野台 7-7-1 ; 7-7-1, Narashinodai, Funabashi-shi, Chiba, 274-8555 Japan

提供を受け、そのデータを基に解析した結果を服薬指導、ならびに服薬状況と治療効果の確認に役立てている施設が見受けられる⁴⁻⁶⁾。このような状況を鑑みるに、病院薬剤師のみならず薬局薬剤師においても、薬剤の薬物動態学的な知識を備えておく必要性がこれまで以上に高まっている。保険薬局で取り扱っている多くの薬剤は、最高血中濃度(C_{max})、最高血中濃度到達時間(T_{max})、血中半減期(T_{1/2})および血中濃度-時間曲線下面積(AUC)などの薬物動態学的な情報を添付文書やインタビューフォーム(IF)などから得ることが可能である⁷⁻⁹⁾。これらの動態パラメータからヒトにおける一般的な血中濃度推移を予測することは、上述したような患者の質問に対する回答として有用なツールになるものと考えられる。すなわち、保険薬局において、患者個々の薬剤服用スケジュールに合わせた血中濃度推移のシミュレーションが可能であれば、服用時刻に関して説明するための根拠の1つとなり得る。さらに、その得られた結果を用いて患者に視覚的に示しながら説明することは、定期的な薬剤服用の重要性を認識してもらうことが可能であり、それと同時に、服薬コンプライアンスの向上に繋がること期待される。

そこでわれわれは、薬局窓口において服用時刻に関する説明の根拠を患者に視覚的に示すため、一般的な表計算ソフトであるMicrosoft Excel[®]を用いて、小児用の薬剤を対象に薬物血中濃度推移の簡易評価を試みた。

方 法

1. 検討薬剤

われわれの薬局で調剤する機会の多い下記に示す6種の小児用の薬剤について検討を行った。抗ウイルス剤としてアシクロビルドライシロップ製剤(アシクロビル, アストリック[®]ドライシロップ80%, 日本化薬(株))とオセルタミビルドライシロップ製剤(オセルタミビル, タ

ミフル[®]ドライシロップ3%, 中外製薬(株))を、抗生物質としてクラリスロマイシンドライシロップ製剤(クラリスロマイシン, クラリス[®]ドライシロップ小児用, 大正富山医薬品(株))とセフジトレンピボキシル細粒製剤(セフジトレン, メイアクトMS[®]小児用細粒, 明治製菓(株))を、抗アレルギー剤としてオキサトミドドライシロップ製剤(オキサトミド, セルテクト[®]ドライシロップ, 協和発酵工業(株))を、そして気管支拡張剤として塩酸プロカテロールドライシロップ製剤(プロカテロール, メプチン[®]ドライシロップ0.005%, 大塚製薬(株))を選択した。

2. 薬物動態パラメータ

表1に示すように、各薬剤の薬物動態パラメータ(T_{max}, T_{1/2}およびAUC)はIFに記載されている値¹⁰⁻¹³⁾を使用した。オセルタミビル, オキサトミド, クラリスロマイシンおよびセフジトレンは、小児のパラメータを使用し、アシクロビルおよびプロカテロールについては小児におけるパラメータの記載がなかったことから、成人におけるパラメータを使用した。薬物血中濃度は、体重20 kgの小児患者が添付文書やIFなどに記載された範囲の投与量を服用した場合を想定した。

3. Ke, KaおよびVdの算出

薬物血中濃度-時間推移の予測は、Microsoft Excel[®]2003を使用し、すべて1-コンパートメント1次吸収モデルに基づいて行った。消失速度定数(Ke), 吸収速度定数(Ka)および分布容積(Vd)などのパラメータは、次式に従って算出した¹⁾。図1Aに示すように、表1のT_{1/2}をF9セルに入力し、式(1)を用いてKeを算出した。

$$Ke = \frac{0.693}{T_{1/2}} \quad \text{式(1)}$$

「Kaの推定」のI8からN8までのセルに適当な数値を入力し、T_{max}とKeおよびKaとの関係を示す式(2)か

表1. インタビューフォームに記載されている薬物動態パラメータ

薬剤名	AUC	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	C _{max}	食 事	患 者	投 与 量	備 考
アシクロビル	2502.3 (ng·hr/mL)	1.7	3.2	496.8 (ng/mL)	絶食下	健康成人男子	200 (mg)	表記は平均値のみ。N=37.
オセルタミビル	3350±678 (ng·hr/mL)	4.9±0.5	11.3±5.5	179±73 (ng/mL)	記載なし	健康外国人小児(3-5歳)	2 (mg/kg)	例数の記載なし.
クラリスロマイシン	13.48±6.69 (μg·hr/mL)	1.6±0.4	3.89±1.80	2.26±1.45 (μg/mL)	空腹時	小児	5 (mg/Kg)	N=12.
セフジトレン	7.16 (μg·hr/mL)	2.0	2.25	1.45 (μg/mL)	食後	小児	3 (mg/Kg)	T _{max} はグラフからの読取値。表記は平均値のみ。例数の記載なし.
オキサトミド	226.3±89.5 (ng·hr/mL)	2.0±1.2	9.6	24.2±12.1 (ng/mL)	記載なし	小児(3-10歳)	1 (mg/Kg)	N=5. T _{1/2} のみN=1.
プロカテロール	1207±338 (pg·hr/mL)	1.3±0.7	4.2±1.7	298±111 (pg/mL)	絶食下	健康成人男子	100 (μg)	N=44.

(平均値±標準偏差)

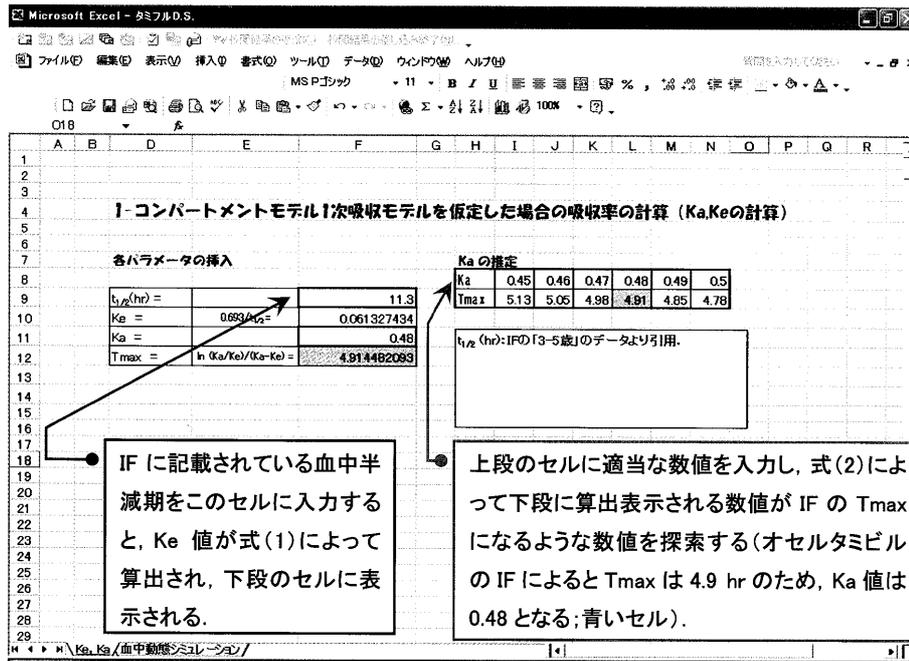


図1 A. 薬物血中濃度推移を簡易評価するためのワークシート(オセルタミビルドライシロップ製剤での検討例)
 (A) Ke および Ka の算出, (B)算出した Ke, Ka の入力および Vd の算出, (C)薬物血中濃度-時間曲線の作成

ら下段の I9 から N9 までのセルに算出された数値が表 1 の Tmax に近似するような Ka を検索した。

$$T_{max} = \frac{\ln(Ka/Ke)}{Ka - Ke} \quad \text{式(2)}$$

図 1 B に示すように表 1 の AUC を C 22 セルに入力し、服用量(D)および算出された Ke を用いて、式(3)と式(4)の関係から Vd を算出した。

$$CL = \frac{F \cdot D}{AUC} \quad \text{式(3)}$$

$$V_d = \frac{CL}{Ke} \quad \text{式(4)}$$

ここで、CL はクリアランスを、F は吸収率をそれぞれ表している。

4. 薬物血中濃度-時間推移の視覚化

図 1 B に示すように、得られた Ke, Ka および Vd を C 6, C 8 および C 11 のセルにそれぞれ入力した。上記の数値から服用後の各時点(1 時間毎)における薬物血中濃度を式(5)によって、図 1 C の 20 行のセルに算出した。さらに服用開始からの時間を横軸に、薬物血中濃度を縦軸にプロットし、図 1 C に示すような単回投与後の薬物血中濃度-時間推移をグラフに表した¹⁾。

$$C = f(t) = \frac{Ka \cdot F \cdot D}{Vd(Ka - Ke)} \cdot \{ \exp(-Ke \cdot t) - \exp(-Ka \cdot t) \} \quad \text{= 式(5)}$$

このとき、F は特に記載のない場合、1.0 とした。成

人におけるパラメータを使用したアシクロピルおよびプロカテロールについては、Ke および Ka に算出値を用い、Vd については体重 20 kg あたりに換算した値(=算出値×20 kg 体重/60 kg 体重)を使用した。反復投与の場合の薬物血中濃度-時間推移は、服用開始からの各時点における血中濃度の総和を図 1 C の 18 行のセルに算出しグラフに示した。また、薬物代謝酵素や吸収および排泄に関わるトランスポーターの誘導あるいは阻害が、薬物血中濃度に及ぼす影響はないものと仮定した。

結果および考察

I. 1 日 2 回服用する薬剤の薬物血中濃度-時間推移

図 2 は、1 日 2 回で処方される規定量の薬剤を体重 20 kg の患児が 12 時間毎に反復服用した場合の血中濃度推移のシミュレーションを示している。オセルタミビルの血中濃度は、5 回目の服用からほぼ定常状態に達し、定常状態時の最高血中濃度(C_{ss, max})が初回投与時の最高血中濃度(C_{1, max})の約 2 倍にまで上昇することが視覚的に確認できた(A)。オキサトミド(B)、プロカテロール(C)およびクラリスロマイシン(D)は、オセルタミビルと同様に 1 日 2 回で処方されることの多い薬剤である。オキサトミドは、オセルタミビルと同様に血中濃度が定常状態に達するまでに数回の服用が必要であるのに対し(B)、プロカテロール(C)およびクラリスロマイシン(D)は 2 回目の服用からほぼ定常状態に達しているなど血中

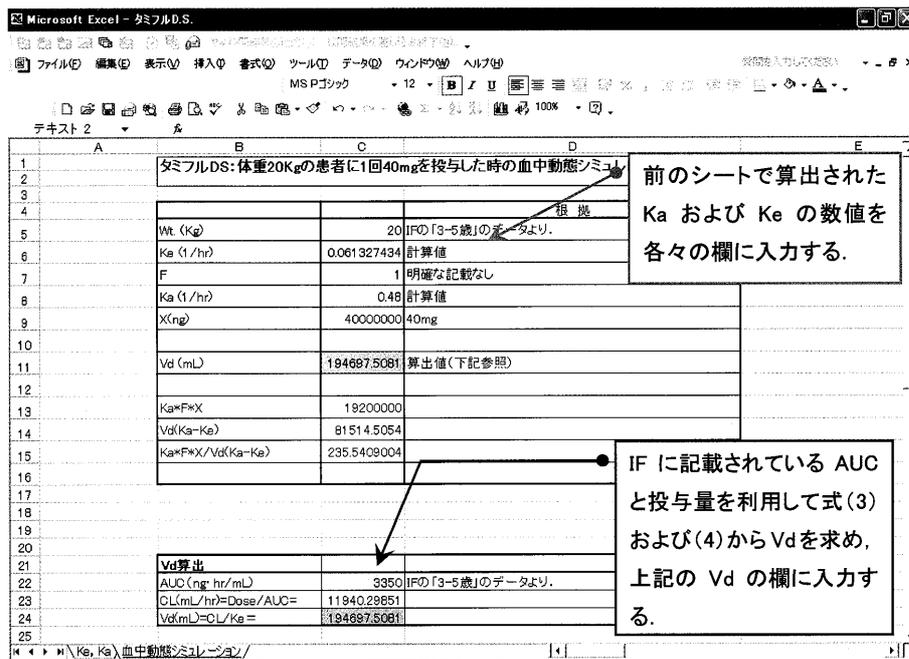


図 1 B

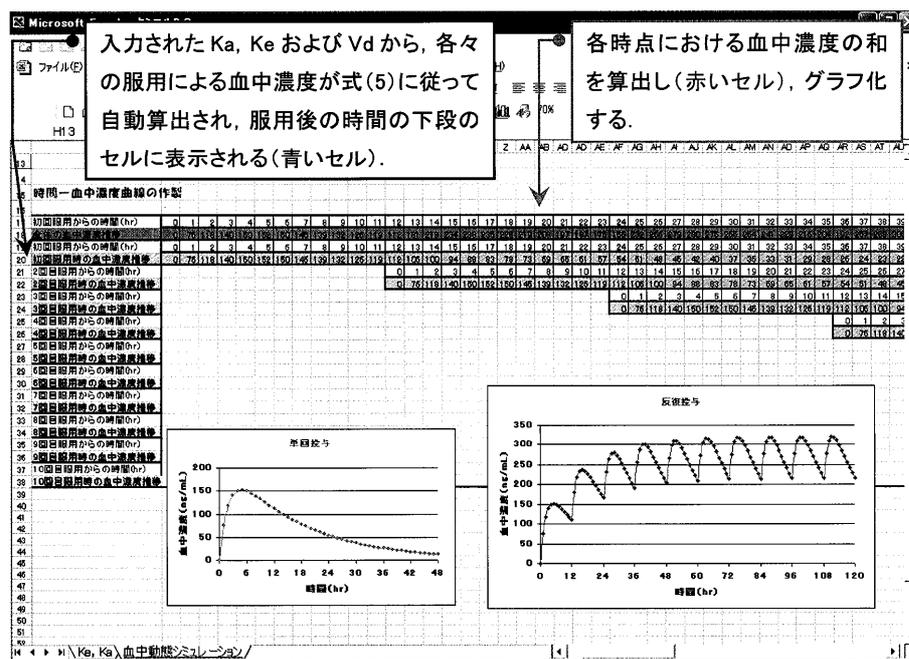


図 1 C

濃度推移の特徴はそれぞれ異なった。これらの結果から、IF に記載されている薬物動態パラメータを利用して、薬物血中濃度-時間推移を実際に作成することにより、薬剤師が薬剤ごとの血中濃度推移の一般的な特徴を視覚的に把握することが可能となり、患者に対する服薬指導の際の有用な資料として活用できることが示唆された。

2. 患者からの薬剤服用時刻に関する質問

われわれは上述した評価法を応用して、薬局窓口で実際に受けた薬剤服用時刻に関する以下の3つのケースに個々に対応した薬物血中濃度-時間推移を作成し、処方指示通りに薬剤を服用した場合とそれを比較することから、薬剤の服用時刻の適切な説明内容についての考察を試みた。

1) 質問①: オセルタミビルを交付した患児の保護者

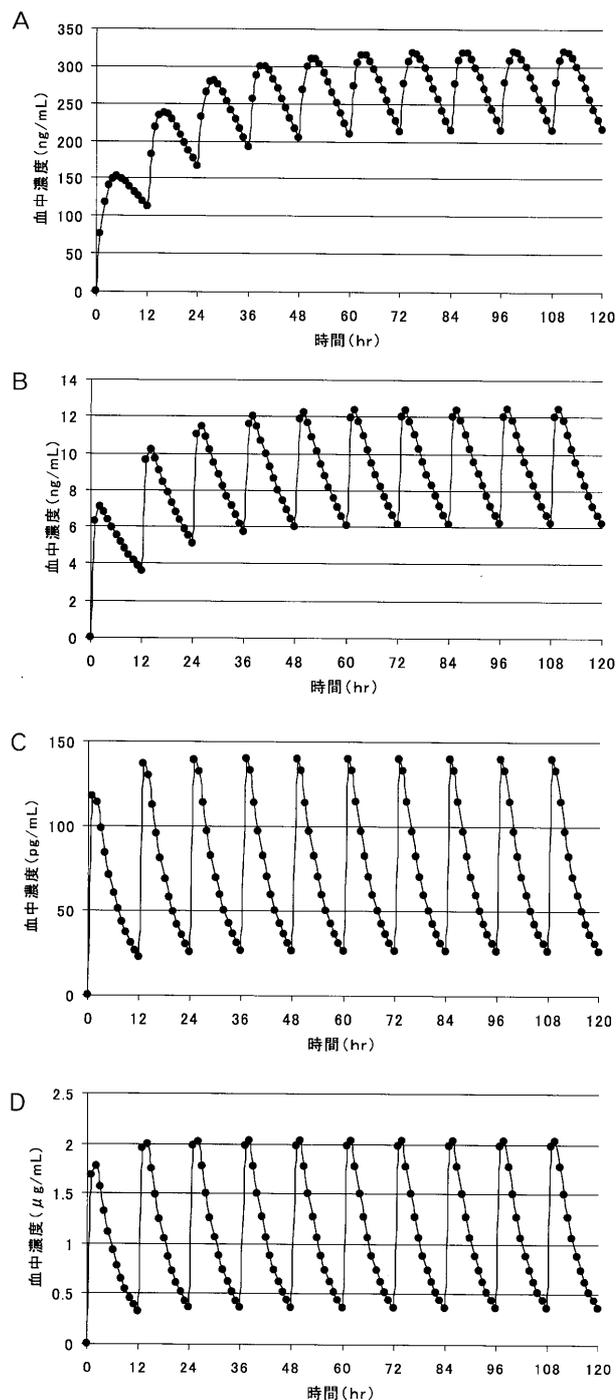


図2. 1日2回で処方される規定量の薬剤を体重20 kgの小児患者が12時間毎に反復服用した場合の薬物血中濃度推移予測
(A)オセルタミビル 40 mg, (B)オキシサトミド 10 mg, (C)プロカテロール 25 μ g, (D)クラリスロマイシン 100 mg

より「今の時刻は昼過ぎだが、朝夕食後で処方されたこの薬の服用は夜まで待たなければいけないのか？」という質問

1日2回で処方される薬剤の場合、「朝夕食後」に服用するように指示される場合がほとんどである。この用

法は、患児が昼に幼稚園や学校などの施設で薬剤を服用する必要がないことから比較的良好なコンプライアンスが期待できる。ところで、「朝夕食後」に服用する薬剤を日中、例えば午後2時に交付した場合、患者が処方通りに薬剤を服用するのであれば、初回服用は数時間程度待たなければいけないことになる。しかしながら、オセルタミビルについてはインフルエンザ発症後48時間以内の服用が推奨されており¹⁹⁾、薬剤交付後可能な限りただちに服用すべき場合も考えられる。そこで、薬剤服用の初回を午後2時に行う場合を想定して、血中濃度-時間推移のシミュレーションを行った。すなわち、初回を午後2時、2回目は“同日午後8時”に服用(間隔は6時間)し、その後12時間毎に服用を続けた場合(服用パターンI)と初回を午後2時、2回目は“翌日の午前8時”に服用(間隔は18時間)し、その後12時間毎に服用を続けた場合(服用パターンII)とそれぞれの血中濃度推移を予測し、処方指示通り12時間毎に服用(間隔は12時間)した場合と比較した(図3)。服用パターンIでは2回目の服用による血中濃度のピーク($C_{2,max}$)が、処方指示通り服用した場合の $C_{2,max}$ を約15%上回っているものの、その $C_{ss,max}$ については約14%下回った。このことから、オセルタミビルによる副作用発現が血中濃度に依存すると仮定すれば、服用パターンIのように初回と2回目の服用間隔を6時間に短縮しても有効性と安全性に関する問題は少ないことが推察された。また、その後12時間毎に服用を続けた場合、4回目の服用以降は処方指示通りに服用した場合と指示通りに服用しなかった場合とで同様の血中濃度推移を示した。これに対して、服用パターンIIにおいては、処方指示通りに服用しなかった場合の2回目服用時の血中濃度が、処方指示通りに服用した場合の3回目服用時の約50%まで低下していたことから、2回目の服用前の時点において抗ウイルス効果が減弱していることが懸念される。このことから、日中にオセルタミビルを交付した患者に対しては、①出来るだけ早く初回の服用を行うこと、②2回目の服用は同日の夜、少なくとも6時間以上の間隔を空けることが望ましいこと、③3回目以降は処方通り「朝夕食後」に服用すること、以上の3点について説明することが薬剤の有効性・安全性の面からも望ましいことが推察された。

2)質問②: アシクロビルを交付した小児患者の保護者から「6時間毎に服用する様指示されている場合、正確に6時間毎に服用しなければならないのか?」という質問

アシクロビルは、水痘小児患者に対して1日4回服用で処方される薬剤である。この場合、良好な薬物血中濃度を維持するためには、6時間毎に服用を続けるのが最も理想的であると考えられる。しかしながら、この処方指示通りに薬剤を服用すると必ず1回は、患者が就寝中

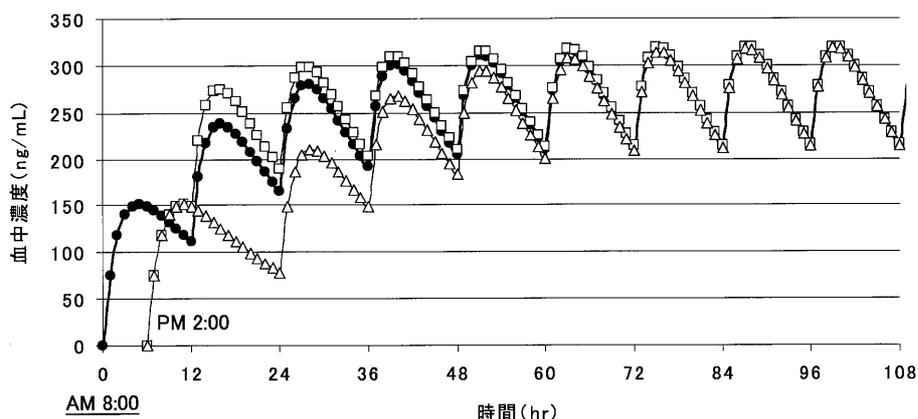


図3. 体重 20 kg の小児患者におけるオセルタミビル 40 mg 反復服用時の血中濃度推移予測
 (●)処方指示通り 12 時間毎に服用した場合, (□)初回と 2 回目の服用間隔が 6 時間でその後 12 時間毎に服用を続けた場合, (△)初回と 2 回目の服用間隔が 18 時間でその後 12 時間毎に服用を続けた場合

に薬剤を服用せざるを得ない状況におかれ, その際にコンプライアンスの低下を引き起こす事例にしばしば遭遇する. そこで, 患者が起きている時間帯に可能な限り 4 回の薬剤服用が出来るように, アシクロビルを「毎食後+就寝前」(午前 7 時, 正午, 午後 6 時および午後 10 時)に服用した場合の薬物血中濃度-時間推移を作成し, この用法の妥当性について検証した. 図 4 に示すように, 「6 時間毎」(午前 7 時, 午後 1 時, 午後 7 時および午前 1 時)に服用した場合, 薬物血中濃度は 4 回目の服用からほぼ定常状態に達した. 一方, 「毎食後+就寝前」に服用した場合の血中濃度推移を 1 日単位で見ると, アシクロビルの血中濃度推移は 2 日目(5 回目)の服用から同様のパターンを示した. 就寝前の服用による血中濃度のピークが最も高値を示し, 6 時間毎に服用した場合の $C_{ss, max}$ に比較して約 1.2 倍程度であった. 就寝前(午後 10

時)から翌朝までの服用間隔が長くなるため, 就寝前の服用による血中濃度のピーク到達後からその顕著な低下が認められ, 3 日目の午前 7 時の服用時点での血中濃度は, 6 時間毎に服用した場合の定常状態最低血中濃度 ($C_{ss, min}$) を約 40% 下回った(図 4). *In vitro* におけるアシクロビルの水痘・带状疱疹ウイルスに対する IC_{50} 値は約 $0.5 \sim 1.1 \mu g/mL$ と見積もられている¹⁶⁾. 本剤の有効性の指標として, 薬物血中濃度を IC_{50} 値付近に維持する必要があると仮定すると, アシクロビルを「毎食後+就寝前」に服用する場合, 2 日目以降は朝の服用前の時点において抗ウイルス効果が低下している可能性が懸念される. したがって, この用法においては抗ウイルス効果を維持させるため, 就寝前から翌朝までの薬剤服用間隔を可能な限り短くすることが必要であることが示唆された.

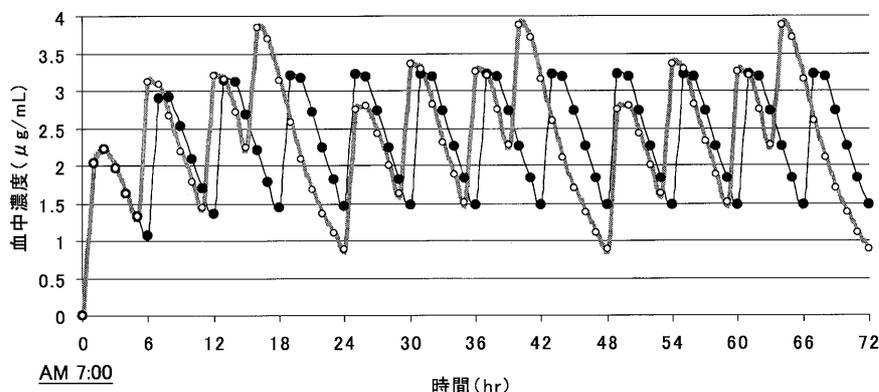


図4. 体重 20 kg の小児患者におけるアシクロビル 400 mg 反復服用時の血中濃度推移予測
 (●)処方指示通り「6 時間毎」に服用した場合, (○)と「毎食後+就寝前」に服用した場合

3)質問③：セフジトレンを服用中の小児患者の保護者から「毎食後に服用する薬をもらったが、昼の分は学校で飲めないのどうすればよいか？」という質問

1日3回で薬剤を服用する場合、最も一般的な用法は「毎食後」である。しかしながら、患者が学童や幼稚園児の場合、昼は学校、幼稚園または保育所などで薬剤を服用することになり、服用が困難であると保護者から訴えられることがたびたびある。そこで、帰宅後に昼の分の薬剤を服用した場合を想定し、抗生物質セフジトレンを対象として「朝食後+下校後+就寝前」(午前8時、午後4時、午後9時)に服用した場合の血中濃度-時間推移について検討し、「毎食後」(午前8時、午後1時、午後7時)に服用した場合と比較した。図5に示すように、セフジトレンを「毎食後」に服用した場合、2日目からほぼ同様の血中濃度推移となり、朝の服用に比較して昼および夜の血中濃度のピークが約1.3倍高値を示した。また、就寝前の服用によって血中濃度が、ピークに達した時点から翌朝の服用前までに顕著に低下した。一方、「朝食後+下校後+就寝前」に服用した場合、「毎食後」に服用した場合と同様に2日目からほぼ同じパターンの血中濃度推移を示し、薬物血中濃度が朝の服用によってピークに達した時点から下校後服用前までと、薬物血中濃度が就寝前服用によってピークに達した時点から翌朝服用前までのそれぞれの時間帯において、顕著な血中濃度の低下が認められた。肺炎球菌またはインフルエンザ菌を原因菌とする中耳炎患者に対して β -ラクタム系抗生物質を使用する場合、最小発育阻止濃度(MIC)以上の血中濃度を維持している時間($T > MIC$)が投与間隔の40%を超えると、80~85%の細菌学的効果が得られることが報告されている¹⁷⁾。また、抗生物質の中には、菌と接触する濃度が高いほど殺菌効果が増強する「濃度依存性」の薬剤と、菌と抗生物質の接触時間が臨床効果と相

関する「時間依存性」の薬剤の両者があり、セフジトレンの属するセフェム系抗生物質は後者の性質を有することが知られている¹⁸⁾。すなわち、原因菌に対するMICを上回る血中濃度を維持する時間が長いほどより効果が得られやすいと考えられる。セフジトレンの血中濃度は「毎食後」と「朝食後+下校後+就寝前」の両服用法においてインフルエンザ菌臨床分離保存株に対するMIC₅₀(0.025 μ g/mL)¹⁵⁾を常に上回っていた。また、原因菌に対するMICが0.25, 0.5および1 μ g/mLと仮定した場合、服用開始後48から72時間における $T > MIC$ は「毎食後」で82, 73および46%、「朝食後+下校後+就寝前」で92, 76および44%であり、服用方法の間ではほぼ同等であった。このことから、セフジトレンは「毎食後」および「朝食後+下校後+就寝前」のどちらを選択しても有効性に差がないことが推察された。

以上、薬剤の一般的な血中濃度-時間推移の簡易評価は、服薬スケジュール変更、飲み忘れおよび倍量服用などのように変則的に薬剤を服用した場合の血中濃度-時間推移を、処方指示通りに服用した場合と視覚的に比較することができ、さまざまな薬剤服用パターンにおける血中濃度-時間推移とそれらの薬剤の有効性や安全性との関係を個々の薬剤ごとに考察していくことが可能であった。本検討はすべて小児用の薬剤を対象にしたが、IF中に T_{max} , $T_{1/2}$ およびAUCなどの薬物動態パラメータの記載があれば成人用の薬剤についても同様な検討が可能となる。しかしながら、本検討におけるIFの薬物動態パラメータは平均値を使用しており、薬物によっては個人差が大きいパラメータも存在していることから、薬剤師はシミュレーションの結果を一般論として認識してもらえよう患者に説明する必要がある。また、徐放性製剤については吸収過程を1次速度として近似できない製剤も多いので注意が必要となる¹⁹⁾。IF記載の薬物動

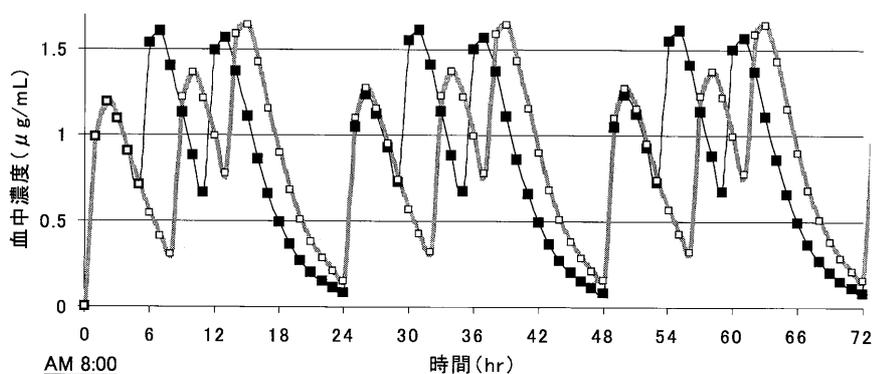


図5. 体重20 kgの小児患者におけるセフジトレン60 mg反復服用時の血中濃度推移予測
 (■)処方指示通り「毎食後」に服用した場合, (□)「朝食後+下校後+就寝前」に服用した場合

態パラメータには、空腹時あるいは食後投与で得られたものがあつた(表1)。オセルタミビルは空腹時と食後の服用で血中濃度推移が異なることが知られており¹⁴⁾、薬剤師が相談を受けた際の服用状態に応じたIFの薬物動態パラメータを収集することにより、より詳細なシミュレーションも可能となる。本検討は患者のみならず処方医への情報提供という観点からも、薬局における薬剤師の職能を最大限に発揮する上で非常に有意義な評価手段となり得るものであり、かつ必要不可欠な業務となるかもしれない。この簡易評価は今後、患者からの薬剤の服用時刻に関する質問に対して、薬局窓口で患者に薬物血中濃度推移を視覚的に示しながら説明することを可能にし、より説得力のある服薬指導の実現に寄与するものと考えられる。

引用文献

- 1) 宮崎長一郎, 調剤・服薬指導に役立つ薬物動態の知識 2 患者さんの質問に薬物動態情報を活用する, 調剤と情報, **12**, 39-43 (2006).
- 2) 松山賢治, 血中濃度の解析結果をどう臨床に反映するか?, 薬局, **55**, 1649-1654 (2004).
- 3) H. Nakamura, N. Ariyoshi, K. Okada, H. Nakasa, K. Nakazawa, M. Kitada, CYP 1A1 is a major enzyme responsible for the metabolism of granisetron in human liver microsomes, *Curr. Drug Metab.*, **6**, 469-480 (2005).
- 4) 永田修一, 平田純生, 医薬品使用の適正化とTDM, 調剤と情報, **6**, 1491-1496 (2000).
- 5) 浦山弘道, 上田忠明, TDM導入と薬局を取り巻く環境, 調剤と情報, **6**, 1803-1807 (2000).
- 6) 浦山弘道, 後藤光良, 保険調剤薬局とTDM, 薬局, **55**, 1731-1736 (2004).
- 7) 新田邦宏, 三原潔, 越前宏俊, 緒方宏康, 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, **20**, 297-304 (2003).
- 8) 胡本千穂, 前原大輔, 中村任, 喜多知子, 柴田敏之, 奥村勝彦, 医療用医薬品の添付文書等における薬物動態情報の在り方, TDM研究, **20**, 207-208 (2003).
- 9) 小田中みのり, 胡本千穂, 和田敦, 守屋友加, 角本幹夫, 中村任, 柴田敏之, 奥村勝彦, 医療用医薬品の添付文書等における薬物動態情報の在り方(第2報), TDM研究, **21**, 181-182 (2004).
- 10) クラリス®錠 200・クラリス®錠 50 小児用・クラリス®ドライシロップ小児用 医薬品インタビューフォーム, 大正富山医薬品株式会社(2006年4月).
- 11) メプチン®錠・メプチン®ミニ錠・メプチン®顆粒・メプチン®シロップ・メプチン®ドライシロップ 0.005% 医薬品インタビューフォーム, 大塚製薬株式会社(2005年6月).
- 12) アストリック®ドライシロップ 80% 医薬品インタビューフォーム, 日本化薬株式会社(2005年10月).
- 13) セルテクト®錠・セルテクト®ドライシロップ 医薬品インタビューフォーム, 協和発酵工業株式会社(2005年1月).
- 14) タミフル®カプセル 75・タミフル®ドライシロップ 3% 医薬品インタビューフォーム, 中外製薬株式会社(2005年12月).
- 15) メイアクトMS®小児用細粒 医薬品インタビューフォーム, 明治製菓株式会社(2007年1月).
- 16) ゴビラックス®顆粒 40% 医薬品インタビューフォーム, グラクソ・スミスクライン株式会社(2005年11月).
- 17) W.A. Craig, D. Andes, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **15**, 255-259 (1996).
- 18) 柴孝也, “抗菌薬使用の手引き”, 日本感染症学会 日本化学療法学会編, 協和企画, 東京, 2003, pp.17-18.
- 19) 大谷壽一, 澤田康文, 薬物動態パラメータの扱い方, 薬局, **55**, 1637-1647 (2004).