Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

課題研究発表

「薬剤の有効な投与方法に関する研究」

1. TDMに基づく投与設計

聖マリアンナ医科大学病院薬剤部
○田中美雄，柳川忠二，齋藤秋雄，増原慶壮，工藤三恵子，寺田　淳，
水野康弘，篠崎公一，高尾良洋，山崎　顕，大野哲郎

〔目　的〕

薬物療法の有効性を最大限とし，かつ副作用を最小限に抑えるため，近時 Therapeutic Drug Monitoring（以下TDM）が導入され盛んに利用されてきている．これを効果的に運用するためには，看護部門を含めた臨床部門，測定担当部門および薬剤部門で必要とされる情報が明確であることが重要である．それにはそれぞれの部門間の密接な Communication が不可欠である．本院でのTDM業務の実態をふまえ，薬物投与設計における Computer（以下 CPU）の運用等，情報集約型治療としてのTDMについて若干述べてみたい．

〔方　法〕

1. Communication について

大きく分けて2つの流れがあり，両方の流れをスムーズにする必要があることはいうまでもない．そしてかかわり合いのある職種の人々にその意義を知らせなければならない．

第1の流れは薬物療法実施中の患者から得られる情報の流れである．これには薬物投与歴，採血時期についての情報，患者の体格を含む身体的情報，生化学的および生理学的情報，病態に関する臨床情報および薬剤の効果・副作用の臨床的判定に関する情報等がある．これらの情報は，薬剤部でただ待っていても収集できないし，TDMを行う上で不適切な情報を抱え込んでしまい，整理がつかなくなってしまう恐れもある．実際に患者のいる病棟に出向いて，担当医，看護婦，臨床検査技師，場合によっては患者から直接情報を得る必要もあると思う．またTDMを実施している施設では当然のことと思うが患者カルテの閲覧が許され，それらから前述の情報を得ているものと思われる．

私達の病院ではTDM実施マニュアルは作られていないが，施設によっては立派なものが作成されており，それに従って運用され遺漏のないようにつとめられている．施設が大きくなりかかわりを持つ人が多くなり，特に大学病院等で携わる人の出入りが多いほど，マニュアル作成は必要なものとなるであろう．

第2の流れは薬物療法の意志決定のための情報の流れである．すなわち適切な臨床的判断および十分な臨床薬理学的知識に基づき立案された投与計画に関する情報およびTDMの運用上に必要な勧告のフィードバッグである．

TDM実施の際に必要な情報が不足していたり，臨床的知識および臨床薬理学的知識が不足していたために臨床状況の理解が不十分であった場合，的確な投与計画が作成できないばかりか，かえって患者治療に悪影響を与える可能性がある．一方，臨床の場は常に動いているものであり，これらの知識を得るには教科書ばかりではなく，治療現場でどのようなことが起き，どう対処し，結果がどうなったかを体験することが重要である．その経験の積み重ねや，関係のある報文を収集し，検討を加え整理蓄積し，過去に行ったTDMについても再評価を行い，今後に備えることも忘れてはならない．

これらの情報の流れを，よりスムーズにするためには，将来，LANなどのCPU通信を利用した方法が用いられるようになると思われる．しかし，現在のところ当院では情報流通の手段として，各種の帳票〔測定依頼用紙（図1，図2）2種類，コンサルテーション用紙（図3），患者経過記録用紙（図4，図5），Clinical Pharmacokinetics Data 記録用紙（図6）を使用し対応している．いずれはCPUおよびCPU通信の普及を想定し，それを利用しうるよう検討を行いつつある．

2. Computer について

Population Pharmacokinetics（以下 PPK）の検討および Bayesian法（以下 By法）による投与設計にはCPUは不可欠であることはいうまでもない[1]．

（p.139へつづく）

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

薬物血中濃度測定申込書

（申込日：昭和　年　月　日）
（結果希望日　月　日）

診療科＿＿＿＿＿＿　担当医＿＿＿＿＿＿　Pocket Bell＿＿＿＿＿＿

連絡先＿＿＿＿＿＿　（内線　）

感染注意 有・無

処方（開始　年　月　日）　投与経路 ☐ 経口 ☐ 静注 ☐ 筋注 ☐ その他（　）

最終服薬時間＿＿＿＿＿＿

患者身長＿＿＿cm　体重＿＿＿kg

採血実施（月、日、時、分）

検体1.	月	日	時	分
検体2.	月	日	時	分

静注時間（開始　時　分～終了　時　分）

目的（☐内にチェックして下さい。☑）

治療効果 ☐得られている
☐部分的に得られている
☐得られていない

副作用 ☐可能性がある
☐否定的である
☐不明である

詳細（脳波、心電図、肺機能、X線および具体的な副作用など）

診断名（基礎疾患名及び主症状）

心不全及び肝硬変の有無
- 心不全（無・有－{NYHA Class: 1.2.3.4}）
- 肝硬変（無・疑いあり・あり）

検査所見
- クレアチニンクリアランス値　ml/min　月　日測定
- 血清クレアチニン値　mg/dl　月　日測定
- 血清カリウム値　mEq/L　月　日測定

薬物動態に影響する嗜好
- 喫煙習慣（無・有－{タバコ1日　本、その他　}）
- 飲酒　（月・年　回、1回の酒量　）

（Pはピーク値を、Tはトラフ(谷)値を示します）

測定薬物（番号に○印をつけて下さい。例①）

番号	薬剤名	点数(料金)	コード	番号	薬剤名	点数(料金)	コード
1	フェニトイン	——	(13) 77	10	ゲンタマイシン	——	
2	フェノバルビタール	——	(13) 77	11	ドブラマイシン	——	67962
3	カルバマゼピン	——	(13) 77	12	ネチルマイシン	——	67946
4	バルプロ酸	——	(13) 77	13	ジゴキシン	——	(13) 77
5	プリミドン	——	(13) 77	14	キニジン	——	62171
6	エトサクシミド	——	(13) 77	15	プロカインアミド	——	
7	テオフィリン	——	67440	16	Nアセチルプロカインアミド	——	
8	ジソピラミド	——	67938	17	リドカイン	——	62189
9	アミカシン	——	67954				

測定日：昭和　年　月　日　　検体番号

聖マリアンナ医科大学病院臨床検査部 内線（6216）　　測定者署名

62.4 改201089－①

図1-1. 薬物血中濃度測定用紙

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

薬物血中濃度測定報告書

（申込日：昭和　年　月　日）
（結果希望日　月　日）

診療科＿＿＿＿＿＿ 担当医＿＿＿＿＿＿ Pocket Bell＿＿＿＿＿＿

連絡先＿＿＿＿＿＿ （内線　）

感染注意
有・無

処方（開始　年　月　日）　投与経路 ☐経口 ☐静注 ☐筋注 ☐その他（　）

最終服薬時間＿＿＿＿＿＿

患者身長＿＿＿cm 体重＿＿＿kg

採血実施（月、日、時、分）

検体1.	月	日	時	分
検体2.	月	日	時	分

静注時間（開始　時　分～終了　時　分）

目的（☐内にチェックして下さい。☑）

治療効果 ☐得られている
☐部分的に得られている
☐得られていない

副作用 ☐可能性がある
☐否定的である
☐不明である

詳細（脳波、心電図、肺機能、X線および具体的な副作用など）

診断名（基礎疾患名及び主症状）

心不全及び肝硬変の有無

●心不全（無・有－｛NYHA Class: 1.2.3.4｝）

●肝硬変（無・疑いあり・あり）

検査所見

●クレアチニンクリアランス値　ml/min　月　日測定

●血清クレアチニン値　mg/dl　月　日測定

●血清カリウム値　mEq/L　月　日測定

薬物動態に影響する嗜好

●喫煙習慣（無・有－｛タバコ1日　本、その他　｝）

●飲酒　（月・年　回、1回の酒量　）

測定薬物（番号に○印をつけて下さい。例①）　（Pはピーク値を、Tはトラフ(谷)値を示します）

番号	薬剤名	測定値	単位	有効血中濃度	番号	薬剤名	測定値	単位	有効血中濃度
1	フェニトイン		μg/ml	10～20μg/ml	10	ゲンタマイシン		μg/ml	P：5－10 T：<2μg/ml
2	フェノバルビタール		μg/ml	10～30 〃	11	トブラマイシン		μg/ml	P：5－10 T：<2μg/ml
3	カルバマゼピン		μg/ml	4～10 〃	12	ネチルマイシン		μg/ml	P：5－10 T：<2μg/ml
4	バルプロ酸		μg/ml	50～100 〃	13	ジゴキシン		μg/ml	0.5～2ng/ml
5	プリミドン		μg/ml	5～10 〃	14	キニジン		μg/ml	2～5μg/ml
6	エトサクシミド		μg/ml	40～100 〃	15	プロカインアミド		μg/ml	4～10 〃
7	テオフィリン		μg/ml	10～20 〃	16	Nアセチルプロカインアミド		μg/ml	※
8	ジソピラミド		μg/ml	2～5 〃	17	リドカイン		μg/ml	2～6μg/ml
9	アミカシン		μg/ml	P：20－30 T：<10μg/ml>					

注：※Nアセチルプロカインアミドはプロカインアミドの活性代謝産物で治療域は15～25μg/mlとされ、またプロカインアミドとの合計で25～30μg/ml以上が中毒域とされています。

測定日：昭和　年　月　日　　検体番号

聖マリアンナ医科大学病院臨床検査部 内線（6216）　　測定者署名

62.4 改201089－①

図1-2. 薬物血中濃度測定用紙

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

結果希望日．昭和　　年　　月　　日　　処方（開始日．昭和　　年　　月　　日）
採血時間．　月　　日　　時
最終服薬時間．　月　　日　　時
患者身長　　cm．　体重　　kg．

目　的

治療効果　□得られている。
□部分的に得られている。
□得られていない。

副作用　□可能性がある。
□否定的である。
□不明である。

その他

最近の心電図所見
（　　月　　日）

詳　細

検査値

クレアチニンクリアランス（ml／min）
□0～10　□11～30　□31～50　□51～80　□81以上

血清クレアチニン値　　mg／dl

血清カリウム値　　mEq／L

（□内にチェックして下さい。□）

図2．核医学検査依頼（ジゴキシン測定用）

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

CLINICAL PHARMACOKINETICS CONSULTATION

昭和　年　月　日

患者氏名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿　＿＿＿P.　OF＿＿＿P.

ID. NO.＿＿＿＿＿＿＿＿ 年齢＿＿＿歳，性別（男・女），体重＿＿＿kg，身長＿＿＿cm

医　師＿＿＿＿＿＿（ポケットベル＿＿＿＿）　所属科名＿＿＿＿＿（病棟名＿＿＿）

外来
入院

採血実施日：　月　日，　測定日：　月　日（測定法　　）

処方（開始日：昭和　年　月　日）

〔Interpretation or Recommendation〕

聖マリアンナ医科大学病院 内線（6176）　担当薬剤師

56.9 新 205048

図3. コンサルテーション用紙

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

TDM患者経過記録用紙（様式1）

重要書類

作成日：　　年　　月　　日，作成薬剤師：　　File番号：

患者氏名		男・女	ID		生　年　月　日
診療科				初診日　年　月　日	

診断名：

主　訴：

現病歴：

既応歴：　　特記事項：

経過記録

聖マリアンナ医科大学病院・薬剤部試験研究室
川崎市宮前区菅生2-16-1 TEL：044-977-8111(内6174)

図4. 患者経過記録用紙

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

TDM患者経過記録用紙（様式2）

重要書類

File番号： （　　）

患者氏名		男・女	ID		生　年　月　日

経過記録

聖マリアンナ医科大学病院・薬剤部試験研究室
川崎市宮前区菅生2-16-1 TEL：044-977-8111(内6174)

図5. 患者経過記録用紙

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

クリニカル ファーマコキネティクス 記録用紙

ファイル番号＿＿＿＿＿＿

氏名		男	女	ID	―	生年月日	科名	
診断名								

項目	日付 年 月/日	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
年令（才）																
外来・入院別		外・入	外・入	外・入	外・入	外・入	外・入	外・入	外・入	外・入	外・入	外・入	外・入	外・入	外・入	外・入
薬物名（単位）																
投与量																
分割回数																
静注所要時間																
体重（kg）																
身長（cm）																
採血時間(時間)																
採血の適否																
投与経路																
定常状態の有無																
測定方法																
測定値（ ）																
臨床薬物動態値	吸収率（F）															
	分布容積(Vd)(L/kg)															
	半減期(t1/2)( )															
	Cl ( )															
	Km (mg/L)															
	Vmax (mg/day)															
検査値・その他	Ccr (mℓ/min)															
	血清クレアチニン(mg/dℓ)															
	血清カリウム(mEq/L)															
	心不全															
	肝硬変															
	喫煙															
	飲酒															
	心電図															
	脳波															
目的	治療効果															
	副作用															
C・P・Sの内容	投与量															
	分割回数															
	投与経路															
	投与剤型															
	採血日指示															
	採血の適正															
	服薬順守															
	副作用															
	用紙記載の適正															
C・P・Sの評価																

聖マリアンナ医科大学病院　薬剤部　試験研究室　内線6176　62.10改 205050

図6. クリニカルファーマコキネティクス記録用紙

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

表1 投与設計法

薬物名	薬物動態解析法 非Bayesian法	薬物動態解析法 Bayesian法
ジゴキシン	○	○
バルプロ酸	○	○
テオフィリン	△	○
フェニトイン	○	
フェノバルビタール	○	×
カルバマゼピン	○	
ジソピラミド	○	○
アミノグリコシド	×	○
他の不整脈薬	△	△

当院における投与設計法（1987年10月現在）
○全面使用 ×使用せず △一部使用

本部会でも昨年の107年会の第3小委員で，PPK Parameters の設定に関する報告が，さらに本年会でも最終的な報告がなされたが，患者データの記録は投与設計の際に保存し，CPUを用いてデータ・ベース化することが必要と思われる．

3. 投与設計法について

薬物投与設計を行う方法としては，大きく分けて，非By法とBy法が用いられる[1]．当院では表1のように薬物により動態解析法を使い分けている．

本会第3小委員会でも触れられている通りBy法は適切なPPK Parametersを用いることが必要であり，このことは投与設計を行った患者のデータの蓄積と分類が一層重要であることを示唆し，TDMを実施している多くの施設の協力によりデータ・ベース化されるものと信ずる．また，投与設計法は実際の遂行能力という点から評価することが重要であり，予測性について詳細な検討を行うことが必要である．さらに，以上の観点に加えてTDMに基づく投与設計が治療の質的向上と経済効果の向上に真に寄与するか否かを明らかにすることは非常に意義のあることと思われる．

表3. 昭和62年前期月平均モニター薬剤数

	薬剤数	患者数	患者1人当り薬剤数
内科	114	102.17	1.12
小児科	48	39.33	1.22
外科	22	17.33	1.24
精神科	20	8.83	2.28
その他	12	9.17	1.33
関連病院	36	30.50	1.18
合計	252	207.33	1.22

4. 業務開始より現在までの概況

昭和56年に特定薬剤治療管理料が設定される以前の昭和52年より，当院では特に第3内科の協力と指導で薬物濃度の測定およびコンサルテーションを行ってきたが，解析等にCPU化がされていないため正確なデータはない．表2および図7に昭和57年度からのコメント件数の推移を示した．当院の傾向はジゴキシンが最も多く，フェノバルビタール，バルプロ酸，フェニトインなどの抗てんかん剤がこれに続き，テオフィリンの件数が伸びている．図8は昭和61年度の月平均の薬剤別件数と昭和62年度前期のそれと比較したものであるが，テオフィリンの件数はさらに増加している．

コメントを依頼される診療科別に見ると図9のようで

表2. 薬剤別コメント件数

	S57年度	S58年度	S59年度	S60年度	S61年度
ジゴキシン	355	597	834	859	815
バルプロ酸	280	276	363	393	589
テオフィリン	2	95	216	263	299
フェニトイン	277	282	288	331	439
フェノバルビタール	345	317	383	544	613
カルバマゼピン	80	112	167	166	216
ジソピラミド	0	31	85	157	128
アミノグリコシド	4	36	129	116	35
他のAED	62	33	66	64	49
その他	0	0	0	26	81
合計件数	1405	1779	2531	2919	3264

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

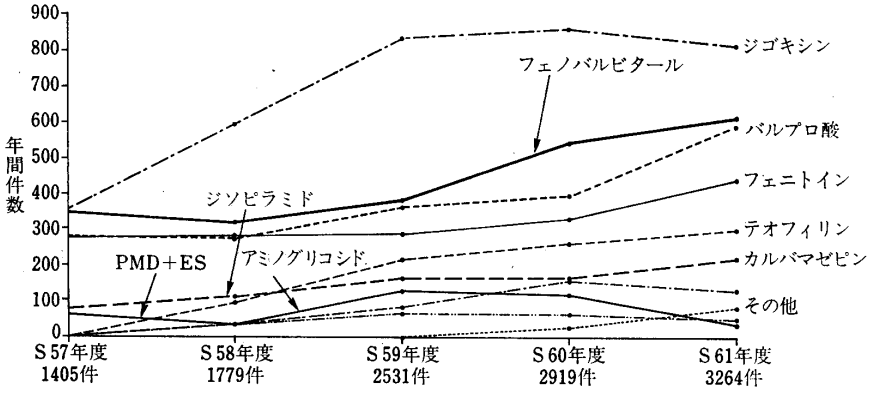

図7. 薬剤別年間コメント件数（昭和57～61年度）

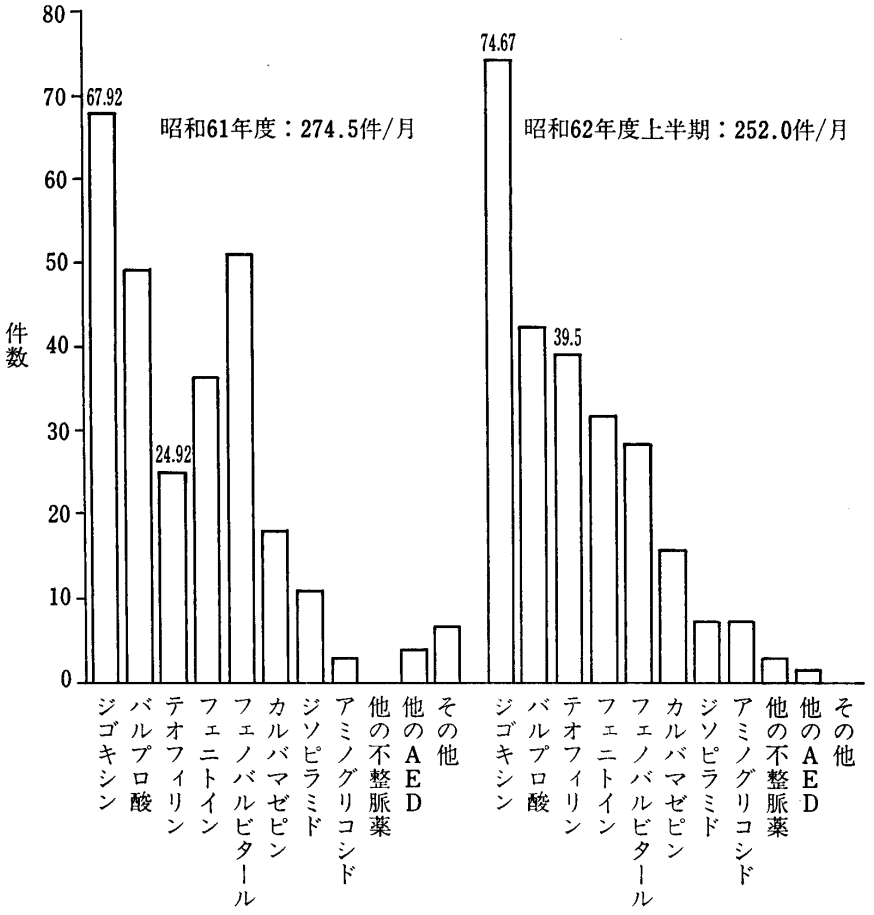

図8. 薬剤別月間コメント件数（昭和61～62年度）

あり，内科からの件数が増えている．また，最近の患者1人当りのモニター薬剤数は表3のとおりで，平均では1.22であるが，精神科は2.28と抗てんかん剤が多剤併用であることをうかがうことができる．

なお，当院では測定症例すべてについて依頼医師にコメントをしている．

〔結果・考察〕

実際に当院のTDMのシステムの中で実施したコメントがどう取り扱われたか，たとえば投与設計の変更がなされたかどうか，そしてその結果治療効果が上ったのか，その割合はどのくらいか，また逆に，解析を試みたがどうにも治療効果が得られなかった例の原因はなにか

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

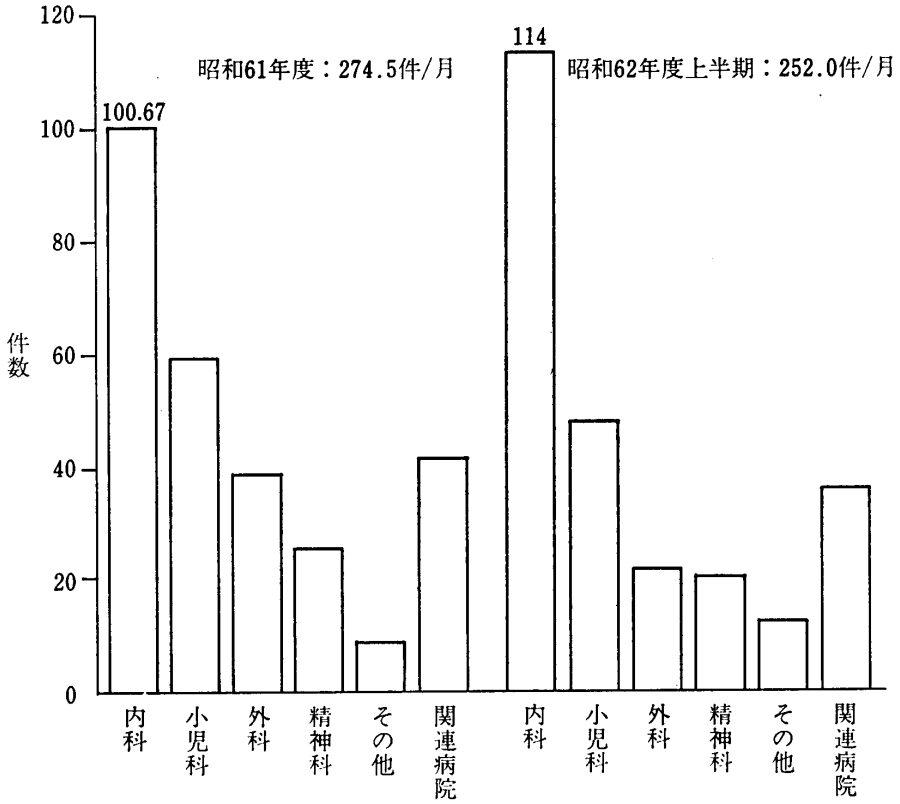

図9. 科別月間コメント件数（昭和61～62年度）

を明らかにすることが必要と思われる．現時点では症例をもっと積み重ね，さらに検討を加え納得のできるコンサルテーションができるように努力している段階であり，また当院では投与設計患者のデータ・ベースの構築について解決しなければならない種々の課題があるため，それらに対する本格的な検討には着手していないのが現状である．しかし，日常のＴＤＭ業務を行う中で，できるだけ早期に，またできるだけ業務に負担の少ない方法でデータ・ベースの構築，維持を行う方法を確立したいと考えている．

ＴＤＭは，薬物療法を的確に行うための高度情報集約型の治療方法である．ＴＤＭを適切に運用していくためには，情報の流れによどみをなくする Communication の活性化が必要である．そして十分な臨床薬理学的知識および臨床的情報の理解に基づいたコンサルテーションを行う必要である．ＣＰＵおよびＣＰＵを利用した通信手段は，情報の流れをより強化するのに有用であると思う．しかし，The computer told me！という態度は厳に慎しまねばならない．そして，薬剤部としては他の臨床的業務との連携によって患者治療の向上と患者サービスの向上をはかることが重要である．

参考文献

1) C.C. Peck and J.H. Rodman: In the Applied Pharmacokinetics, Applied Therapeutics, Inc., WA (1986) pp.55～82.

NII-Electronic Library Service