

医療の質向上のためのチーム医療への 薬剤師の関与とその成果に関する論文実例集 (3)TDM領域

薬剤業務委員会

医療法人静和会浅井病院

松田 公子 Kimiko MATSUDA

(独国) 四国がんセンター

江口 久恵 Hisae EGUCHI

阿蘇市国民健康保険阿蘇中央病院

下村 光一 Kouichi SHIMOMURA

医療法人青山信愛会新潟信愛病院

仲村スイ子 Suiko NAKAMURA

日本電気㈱本社健康管理センター

源川 奈穂 Naho MINAGAWA

北海道公立大学法人札幌医科大学附属病院

宮本 篤 Atsushi MIYAMOTO

長野県厚生農業協同組合連合会富士見高原病院

大倉 輝明 Teruaki OHKURA

(大) 山形大学医学部附属病院

白石 正 Tadashi SHIRAISHI

(大) 弘前大学医学部附属病院

早狩 誠 Makoto HAYAKARI

(一社) 日本病院薬剤師会

堀内 龍也 Ryuya HORIUCHI

(大) 岐阜大学医学部附属病院

伊藤 善規 Yoshinori ITOH

医療法人久仁会鳴門山上病院

賀勢 泰子 Yasuko KASE

NTT 西日本大阪病院

丹原 敏男 Toshio TANBARA

(大) 旭川医科大学病院

松原 和夫 Kazuo MATSUBARA

緒言

近年、少子高齢化が加速的に進み国民医療費を圧迫している。加えて、医療従事者の不足、とりわけ勤務医不足は深刻な社会問題となっており、このままでは医療崩壊の危機となることが指摘されている。こういった状況を鑑み、国民が安心して医療を受けられるための制度を構築すべく、厚生労働省（以下、厚労省）主導で「安心と希望の医療確保ビジョン」の会議が平成20年1月から10回にわたり開催された（厚労省ホームページ：「安心と希望の医療確保ビジョン」<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/06/dl/s0618-8a.pdf>）。そのなかで、医療の質を確保するため、医療職種間の役割分担の見直しと協働に基づくチーム医療の推進が提言された。さらに、平成21年8月からは厚労省主導の下で、医師、薬剤師、看護師等が構成委員となり、「チーム医療の推進に関する検討会」が開催された。この検討会は日本の実情に即した医師と看護師、薬剤師等との協働・連携のあり方等について協議することを目的として発足し、平成22年3月に報告書が公表されている（厚労省ホームページ：「チーム医療の推進に関する検討会」報告書 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/dl/s0319-9a.pdf>）。そのなかで、医療安全確保の観点から、薬剤師には主体的に薬物療法に参加することが求められた。その内容は、

病棟における薬剤業務（服薬指導、副作用のチェック、注射剤の調製、薬剤の管理等）の充実、居宅患者への薬剤管理、外来化学療法施行患者に対するインフォームドコンセントへの参画や薬学的管理の充実、入院患者における持参薬確認および管理、薬物血中濃度モニタリング（以下、TDM）等に基づく薬剤投与設計等の処方提案など、多岐にわたる。さらに、この報告を受けて厚労省は医政局長通知「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」（医政発0430第1号）として、都道府県知事宛にチーム医療推進のための薬剤師、栄養管理士、臨床工学技士等の医療従事者の役割分担の推進についての通知を発信した（厚労省ホームページ：<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0512-6h.pdf>）。そのなかで、チーム医療において薬剤師の専門家である薬剤師が主体的に薬物療法に参加することは医療の質の向上および医療安全の確保の観点から極めて有益である、という考えに基づき、今後、薬剤師が積極的に取り組むべき業務9項目が提示された。

一方、近年、病院薬剤師の業務は、調剤や製剤などの基本的薬剤業務に加えて、病棟での服薬指導や処方チェック、副作用モニタリング、外来化学療法室における患者指導や副作用対策、抗がん剤レジメン審査、抗がん剤の無菌調製、手術室や集中治療室（以下、ICU）、新生児集中治療室（NICU）での医薬品管理や輸液、注射薬の無菌調製、抗菌薬投与設計などにも及び、その範

囲は拡大の一途を辿っている。しかしながら、限られた人員の下でこれらの業務のすべてを行うことは不可能であり、各施設はその特徴を活かすことのできる領域に限定して薬剤業務を展開せざるを得ないのが現状である。このような状況のなかで薬剤師が多くのチーム医療に参画し、医療の質の向上に貢献するためには、適切な情報の収集が不可欠である。種々の薬剤業務について、既実施施設における成功事例を収集し、それらの情報を共有することは、業務内容の明確化、さらには、効率的な業務展開の一助となると考えられる。

こういった観点から、日本病院薬剤師会（以下、日病薬）薬剤業務委員会では、病院薬剤師の取り組みが医療における安全確保や有効性の向上に貢献したことを示すエビデンス（数値化した情報を誌上発表したもの）をアンケート調査により収集する活動を開始した。その結果、多くの施設から、病院薬剤師の取り組みが安全確保や有効性の向上に貢献したエビデンスが寄せられた。本報告では、そのうちのTDM領域に関連する取り組み内容と成果についてまとめた。

論文の収集と選択基準

1. 論文データの収集

日病薬薬剤業務委員会の活動の1つとして、平成22年6月、全国の会員施設を対象として、薬剤師が病棟、ICU、外来（化学療法室）、手術室等でのチーム医療において、医療安全の確保、医師業務の負担軽減、患者・家族満足度の向上、治療の向上、医療経済面等に貢献したと思われる事例で学術論文として投稿されたものについて、数値による評価を含む論文内容の要約、著者、論文題名についての情報収集を行った。

2. データの選択基準

収集された論文データは405件あり、その内容から、がん、緩和ケア、感染、TDM、栄養サポートチーム（以下、NST）、糖尿病、褥瘡、精神科、妊婦・授乳婦、その他の領域に分類した。このうち、がん関連が93件と最も多く、次いで感染79件、TDM47件、緩和ケア19件、NST11件、糖尿病11件の順であった（図1）。なお、これらの報告のうち、査読制度がある全国誌もしくは国際誌に掲載されたデータについて領域ごとに要約することとした。本報告では、TDM関連の論文報告のうち、学術雑誌として扱われている学会要旨集に掲載されたものを除いた45件について、チーム医療への薬剤師の取り組みについてまとめた。さらに、その内容を抗生物質のTDMに関するもの、抗不整脈薬のTDMに関するもの、

免疫抑制剤のTDMに関するもの、その他に細分し、分野ごとに薬剤師が実施すべき業務について解説した。解説において引用した論文は参考文献として本文中に〔 〕内に参考文献番号を記載し、会員からの報告については引用文献として、本文中には（ ）内に引用文献の番号を示し区別した。さらに、解説で用いた図表は参考資料として提示した。

TDM領域における論文実例

TDMに関する報告45件について内容をまとめた。45件の内容内訳は、抗生物質関連報告が16件（35.6%）と最も多く、次いで、抗不整脈薬関連が10件（22.2%）、免疫抑制剤に関するものが9件（20.0%）、麻酔・鎮静薬のTDMに関するものが3件（6.7%）、抗ウイルス薬のTDMに関する取り組みが2件（4.4%）、その他5件（11.1%）であった（図2）。

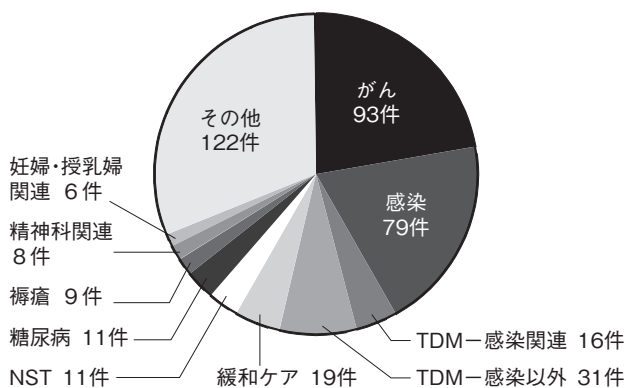


図1 全国から収集された405件の薬剤業務に関する学術論文内容内訳（平成23年2月末現在）

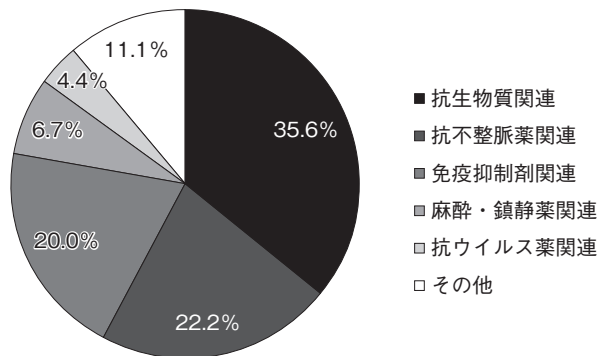


図2 報告された45件を対象とするTDM領域における報告の内訳

1. 抗生物質に関するTDMへの薬剤師の取り組みとその成果

世界保健機関（WHO）は先進国の無意味な抗菌薬の使用や、開発途上国の低用量の使用を挙げ耐性菌の増加を警告している。現在では、院内感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（以下、HA-MRSA）による感染症は珍しいものではなく、さらに、HA-MRSA感染のリスクがない健常若年者においても、市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（以下、CA-MRSA）への感染が危惧される状況にある^[参考文献1,2]。CA-MRSAについては、その毒性・致死性の強さから、高い感染リスクグループ・地域の特定、感染発症メカニズムの解明などに関する取り組みが精力的に行われている^[参考文献3~6]。一方で、抗MRSA用抗生物質として使用されている薬剤についても、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）等の耐性菌の報告がされるようになってきている^[参考文献7~9]。このように、HA-MRSAの常在化やCA-MRSAの院内への伝播・蔓延、さらには抗MRSA薬に対する耐性化などMRSA感染症は新たな局面を迎えており、院内感染症対策のうえでは常にアウトブレイクを警戒しなければならない。MRSAの蔓延化および抗MRSA薬に対する耐性菌の出現が現実のものとなった現状においては、これまで以上に抗MRSA薬の適正使用が求められ、院内感染対策のなかで薬剤師が果たすべき役割は極めて大きい。近年では、抗生物質の適正使用の推進を目的として、抗MRSA薬を院内感染制御チーム（以下、ICT）許可薬に設定する医療施設も増えてきている^[参考文献10,11]。さらに、病院機能評価の評

価項目として、抗菌薬の使用届出制や使用許可制の導入が挙げられている^[参考文献12]。

MRSA感染症の治療には、本邦では主にバンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシンが臨床使用されており、さらに平成18年よりリネゾリドが保険適応となった（参考資料1）。バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシンは薬物動態および薬力学的特性（以下、PK/PD）の個人差が大きいことから、それらの違いを考慮した投与設計を行うためにTDMの実施が必要となる。日本化学療法学会、日本感染症学会による「抗MRSA薬適正使用の手引き」にも、抗MRSA薬の有効性と安全性を確認するためTDMを行い、血中濃度と至適な用量用量を確認するよう、記載されている（http://www.chemotherapy.or.jp/journal/reports/koMRSA_1.pdf）（参考資料2）。

今回の調査においては、抗生物質関連の投稿論文数が16件と最も多く、全体の35.6%であった。表1に報告事例を示した。今回収集した事例から、TDM開始後、適正使用の対策が使用理由書の提出のみであった期間と比較して、テイコプラニン、バンコマイシンの平均1日処方量が有意に減少し（それぞれ2.3本/症例から1.74本/症例、2.6本/症例から2.3本/症例、 $p < 0.05$ ）、AUCが8.4から6.1と低下傾向がみられたとの報告⁽¹⁾やバンコマイシンを投与している全患者の血中濃度測定と解析を実施し、対象症例119例中72例に用法・用量の変更を推奨したところ、処方変更率が80.4%に達したとの報告⁽²⁾、テイコプラニンのローディングドーズの必要性について

参考資料1 特定薬剤治療管理料対象薬剤

ジギタリス製剤	ジゴキシン、ジギトキシン
テオフィリン製剤	テオフィリン、アミノフィリン
不整脈用剤	プロカインアミド、N-アセチルプロカインアミド、アプリンジン、ジソピラミド、リドカイン、塩酸ビルジカイニド、プロパフェノン、メキシレチン、フレカイニド、キニジン、コハク酸シベンゾリン、アミオダロン、ピルメノール
抗てんかん剤	フェノバルビタール、ニトラゼパム、プリミドン、ジアゼパム、フェニトイン、遊離フェニトイン、カルバマゼピン、遊離カルバマゼピン、ゾニサミド、エトスクシミド、アセタゾラミド、バルプロ酸ナトリウム、遊離バルプロ酸ナトリウム、トリメタジオン、クロナゼパム、クロバザム、スルチアム、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン
アミノ配糖体抗生物質	ゲンタマイシン、アミカシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、アルベカシン等
グリコペプチド系抗生物質	バンコマイシン、テイコプラニン
トリアゾール系抗真菌薬	ポリコナゾール
免疫抑制剤	シクロスポリン、タクロリムス水和物
サリチル酸系製剤	サリチル酸
メトトレキサート	メトトレキサート
ハロペリドール製剤、プロムペリドール製剤	ハロペリドール、プロムペリドール
リチウム製剤	炭酸リチウム

北海道TDM研究会：“TDM実践ハンドブック”，(株)薬事新報社，東京，2007.

参考資料2 学会が制定する手引き書におけるTDMの有用性に関する記述

抗MRSA薬使用の手引き

- ① 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師またはその指導のもとで行うこと
- ② 原則として抗MRSA薬および他の抗菌薬に対する感受性（耐性）を確認すること
- ③ 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮して適切な時期に抗MRSA薬の継続投与が必要か判定し、治療上必要最小限の期間にとどめること

1. 抗MRSA薬使用の是非

抗MRSA薬使用についてはMRSAによる感染か、保菌（単に定着しているだけで全身や局所の感染徴候がみられない）かを区別し、原則として感染症に対しては抗MRSA薬（他の薬剤に感受性がある場合にはその薬剤を含めて考慮）を投与し、保菌者に対しては通常使用しない。

通常、無菌の部位から菌が検出された場合には、診断は容易であるが、喀痰など常在細菌が存在する部位では臨床症状や検査所見を参考にする。

日常の診療ではMRSA感染が疑われるが、MRSAが原因菌か否かの判断が困難な場合には別添のチェックリスト*を参考にして決定する。

使用した抗MRSA薬の有効性ならびに安全性を確認するために、血中濃度の測定が可能なグリコペプチド系薬剤（バンコマイシン、テイコプラニン）、アミノグリコシド系薬剤（アルベカシン）では、治療薬物モニタリング（Therapeutic Drug Monitoring：TDM）を実施し、至適用法・用量を確認する。高齢者や腎障害患者、重篤な感染症患者などでも、各種抗MRSA薬TDM解析シミュレーションソフト等を活用するなど、薬物動態理論を用いた投与設計を投与開始時から行うことで、安全かつ効果的な投与が可能である。

また耐性菌発生の抑制の意味から、院内での抗MRSA薬の使用状況を把握し、必要に応じて抗MRSA薬使用の許可制、届出制を検討する必要がある。

社団法人日本化学療法学会・社団法人日本感染症学会：抗MRSA薬使用の手引き，2008年8月。

啓発を行ったところ、そのトラフ値が治療域（5 mg/L）以下となる割合が13%（平成15年度）から4%（平成17年度）に低下したとの報告⁽³⁾など、TDMの実施によって抗生物質の適正使用が可能となり、使用量減少に繋がった例が学術論文として報告されていることが示された。また、TDMの実施によりバンコマイシンの投与日数が減少した例⁽⁴⁾、通常は血中濃度測定を必要としないリネゾリドについて、血中濃度を測定し、患者の腎機能に応じて投与量を調節することで患者の薬剤負担が軽減した例⁽⁵⁾、複数の解析パラメータを設定可能な血中バンコマイシン濃度解析ソフトを用いることで、透析患者でのバンコマイシン血中濃度を高度に予測でき、副作用の発現なしに患者を短期間で治癒できた例⁽⁶⁾、抗MRSA使用患者のTDM実施率の上昇に伴い、バンコマイシンの平均投与期間の短縮、テイコプラニンのローディングドーズ実施率の増加、アルベカシンの投与間隔の延長と1回用量の増大が観察され、抗MRSA薬が使用された全患者のうち、TDM実施患者の有効率（93.0%）がTDM未実施患者（68.4%）を上回っていた例⁽⁷⁾、院内感染制御センターと連携して、PK/PDを考慮したレボフロキサシンのサーベイランスを実施し、薬剤師がレボフロキサシンの使用に介入することで、AUCの目標値（30 μg/mL・h）未到達症例がほぼ皆無となった事例⁽⁸⁾なども学術論文として報告されていることが示された。さらに、腎機能低下患者にリネゾリドを投与した際に血小板減少症が好発したことを受け、CLcr、BUN値が血小板減少症の発現と相関することを明らかにした報告^(9,10)もある。

一方、診療科単位のTDM実施率を病院へと報告し、TDM未実施医師・診療科長への通知を行うことで、抗MRSA薬のTDM実施率が50%以下（平成15年4月）から90%以上（平成17年3月）まで向上したとの報告⁽³⁾や、抗MRSA薬のTDMを開始するにあたり、医師・看護師・臨床検査科・薬剤科・感染対策委員会が効率的に連携する業務フローを構築し、開始後1年間のTDM実施率が92.9%と、高い値を確保することができた報告⁽¹¹⁾等、院内のTDM実施体制構築についての報告もあった。その他、モンテカルロシミュレーションの結果を基に抗生物質の適正使用量を推定した報告^(12~14)や、基礎科学的解析を基に新たな薬剤投与方針を策定したという報告^(15,16)もある。

2. 抗不整脈薬に関するTDMへの薬剤師の取り組みとその成果

抗不整脈薬は、その血中濃度が高くなりすぎると致死的な不整脈や心停止を招くおそれがあり、逆に血中濃度が低すぎると循環動態に影響を与える不整脈のコントロールが不十分になるおそれがある^[参考文献13,14]。しかしながら、一般に、抗不整脈薬の血中濃度は個人差が大きく、各薬剤の適正使用には心電図による不整脈の監視とともに、TDMによって抗不整脈薬の血中濃度を適切にコントロールすることが重要となる。抗不整脈薬の体内動態は近年の研究成果によりその特徴が明らかとなってきており^[参考文献15~17]、主に、ジゴキシン、リドカイン、フレカイニド、ジソピラミドについてTDMが行われてきた（参考資料1）。

表1 抗生物質に関するTDMへの薬剤師の取り組み例

論文要旨	引用文献番号
TDMには、抗MRSA薬の適正使用をもたらす、使用量減少に寄与する効果があることが明らかとなった。使用期間とAUCが低下傾向を示すテイコプラニンに関しては平均1日処方量が有意に減少した (p<0.05)。またTDM開始後は、適正使用の対策が使用理由書の提出のみであった期間と比較して、テイコプラニン、バンコマイシンの平均1日処方量が有意に減少し (それぞれ2.3本/症例から1.74本/症例、2.6本/症例から2.3本/症例、p<0.05)、AUCが8.4から6.1と低下傾向がみられた。	1
抗生物質の適正使用の一環として、塩酸バンコマイシン、硫酸アルベカシンを投与している全患者の血中濃度測定と解析を実施し、これらの適正使用を推進することとした。バンコマイシンでは用法・用量の変更を推奨した症例は119例中72例であり、そのうち投与が継続された症例のうち処方変更が行われた例と休薬中止例を併せた全体の処方変更率は80.4%であった。また不適正な使用方法も散見されたので、提示・介入を行った。	2
平成15年4月から月ごとに診療科単位のTDM実施率を薬剤部からICTへ報告。ICTから病院への報告を開始した。平成17年6月からTDM未実施医師と診療科長への通知を開始し、さらにテイコプラニンのローディングドーズの必要性について啓発を行った。その結果、抗MRSA薬のTDM実施率が50%以下 (平成15年4月) から90%以上 (平成17年3月) まで向上した。また、テイコプラニンのトラフ値が治療域 (5 mg/L) 以下となる割合が13% (平成15年度) から4% (平成17年度) に低下した。	3
抗MRSA抗菌薬のTDMを開始し、その有効性について検討した。TDM開始後、バンコマイシン投与量は増加し、投与日数が減少した。	4
医師と薬剤師が連携し、通常は血中濃度測定を必要としないリネゾリドの血中濃度を測定し、患者の腎機能に応じて投与量を調節した。有効性を保ちつつ副作用を回避するため、投与量を減らし、患者の経済負担も軽減した。	5
ベジアン法による従来の解析法に最小2乗法の解析法が加わったVCM-TDM on Excel Ver. 2.0™を用い、各パラメータを2-コンパートメントモデル、不定用量・不定間隔、点滴静注と選択することで、透析患者でのバンコマイシンの血中濃度推移を高度に予測でき、副作用の発現なしに患者を短期間で治癒できた。	6
薬剤師の介入により抗MRSA薬使用患者のTDM実施率は2% (平成16年) から55% (平成18年) へ増加した。それに伴いバンコマイシンの平均投与期間の短縮、テイコプラニンのローディングドーズ実施率の増加、アルベカシンの投与間隔の延長と1回用量の増大が観察された。抗MRSA薬が使用された全患者のうち、TDM実施患者の有効率は93.0%であり、TDM未実施患者 (68.4%) より高かった。以上の結果から、抗MRSA薬が使用薬のTDMの実施並びにPK/PDに基づいた投与設計に薬剤師が能動的に介入することで、抗MRSA薬の処方方法の適正化を推進し効果的な抗菌化学療法を実現しうることが示唆された。	7
院内感染制御センターと連携し、レボフロキサシンの適正使用を推進する目的で、PK/PDを考慮したサーベイランスを実施した。母集団薬物動態パラメータを使用し、患者個々のAUCを予測したところ、現状の使用方法では約30%の患者においてAUCが30 μg/mL・hに到達しないことが判明した。レボフロキサシン処方時にAUCが30 μg/mL・hに到達しないと予想される患者に対しては金属含有薬との同時投与を可能な限り避け、さらに、1日400mgで投与することで、ほぼすべての患者において目標とするAUC値への到達が可能であることが本サーベイランス結果より予想された。	8
MRSA感染症治療薬のリネゾリドを届出制の薬剤に指定し、濫用防止に努めており、その届出制はICTに所属している薬剤師が管理している。そのなかで、腎機能障害患者においてリネゾリドによる副作用の血小板が好発した。そこで、患者の腎機能とリネゾリドによる血小板減少の発現について調査した。その結果、リネゾリドにより誘発された血小板減少とCLcr、BUNとの間に相関が認められた。リネゾリドを腎機能障害患者に投与する際は、血小板減少が高頻度で発現するので、頻回に血液検査を行うなど十分な注意が必要である。	9
MRSA感染症治療薬のリネゾリドは腎機能障害患者で血小板減少が起きやすい。そこで、リネゾリドが投与された腎機能障害患者において、リネゾリドの血中濃度を測定し、腎機能障害時におけるリネゾリドの薬物動態を明らかにし、さらに、血中濃度およびAUCと血小板減少の関係を検討した。	10
抗MRSA薬のTDMを開始するにあたり、医師・看護師・臨床検査科・薬剤科・感染対策委員会が効率的に連携する業務フローを構築した。開始後1年間のTDM実施率は92.9%であり、本フローは有効に稼働したといえる。	11
本プログラムの構築により、モンテカルロシミュレーションによる抗菌薬のPK/PDパラメータの算出が可能になり、適正な抗菌薬の用法・用量を検討するツールとなった。	12
1回量、1日回数、点滴時間、MICをそれぞれ設定して算出したTime above MICを一覧表にすることで、カルバペネム系抗菌薬の効果的な投与方法を比較しながら検討することが可能となった。	13
高齢者に対するレボフロキサシン1日1回投与の適正用量について、モンテカルロシミュレーションを用いたAUC/MIC \geq 25達成確率予測に基づいて検討した。1日1回投与量を250mgとすることにより約8割の患者でAUC/MIC \geq 25を達成できる可能性が示唆された。	14
ICT活動の一環として、アミノ配糖体で治療を受けた入院患者における薬物動態パラメータとCRPとの関係を検討した結果、低CRP値時は高CRP値時よりもアミノ配糖体のVdは有意に低く、 $t_{1/2}$ は有意に長かった。	15
MRSA感染症治療薬のテイコプラニンは $t_{1/2}$ が約2日と長く、定常状態に達するまで時間がかかるため、投与初期における負荷投与が推奨されている。しかし、その負荷投与量や投与早期のトラフ濃度については明らかになっていない。そこで、投与早期のトラフ濃度と、その濃度を得るための負荷投与方法の開発を行った。	16

AUC：血中濃度-時間曲線下面積、CLcr：クレアチニンクリアランス、BUN：血中尿素窒素、MIC：最小発育阻止濃度、CRP：C反応蛋白、Vd：分布容積、 $t_{1/2}$ ：半減期

今回の調査において、抗不整脈薬関連の投稿論文数は10件であり、全体の22.2%を占めた。表2に報告事例を示した。蓄積された薬剤の血中濃度と効果・副作用の関連性に関する患者データを基に、薬剤師が抗不整脈薬の投与設計に参画することで、血中フレカイニド濃度の適切なコントロールが可能となり、減量に伴う奏効率低下から回復した事例^(17,18)、難治性の神経性疼痛を有する患者にTDMを基盤とした酢酸フレカイニド投与を実施

することで5名中4名について痛みのスケールを改善することができ、QOLの改善に貢献した事例⁽¹⁹⁾や、アプリンジンの副作用である神経学的症状について、血清中アプリンジン濃度を1 μg/mL以下とすることでほぼすべてのアプリンジン投与患者において副作用を消失させることができた事例⁽²⁰⁾が報告されている。近年では、血漿蛋白成分、性別、遺伝子多型等の要素を含有する、より適切な薬剤投与指針をつくりだす試み^(21~24)もされ

表2 抗不整脈薬に関するTDMへの薬剤師の取り組み例

論文要旨	引用文献番号
電氣的除細動無効の持続性心房細動の患者にフレカイニドを投与する際には、血中濃度を300ng/mL以上に維持する必要がある。フレカイニドの血中濃度438ng/mLで有効性を示していた患者について減量を行い、270ng/mLに低下させた際、心房細動が再発した。そこで、増量して血中濃度を401ng/mLに上昇させると、洞調律に戻り有効性が認められた。	17
上室性不整脈の治療のためにフレカイニドを服用している外来患者において、フレカイニドの血中濃度は300ng/mL以上に維持する必要があると考えられた。血中濃度が300ng/mL以上の患者では11%の患者で効果が不十分であったが、300ng/mL未満の患者ではその割合が65%に増加していた。	18
麻酔科と薬剤師が連携し、難治性の神経因性疼痛を有する患者に、新たな選択肢として抗不整脈の酢酸フレカイニドを使用した。血中濃度を測定し、有効濃度域を推定したところ、5名中4名で痛みのスケールを改善することができ、QOLの改善に貢献した。	19
神経学的副作用の予防のためには、日本人患者では血清アプリンジン濃度を約1 μg/mLより低く維持することが肝要である。アプリンジン濃度が<1 μg/mLの場合、ほぼすべての患者でアプリンジンによる神経学的副作用が認められなかった。一方、アプリンジン濃度が>1 μg/mLの場合、約50%の患者に神経学的副作用がみられたが、これらはアプリンジン投与の中止または減量後に消失した。薬剤師が全症例に関与することで新たな知見が得られた。薬剤師は横断的にすべての症例に関与できたため、このような情報収集が可能であったと考える。	20
不整脈治療におけるジソピラミドのfpと効果との関係を検討した。抗不整脈作用においてジソピラミドのfpは0.8ug/mL以上であり、fpのモニターの重要性を示した。	21
上室性不整脈に対するフレカイニドの効果には性差がみられ、男性患者において有効率が低いことが明らかになった。効果における性差は、男性患者の血中フレカイニド濃度が女性患者と比較して低いことが原因であり、男性患者の有効率を上昇させるためには血中濃度を確認し、フレカイニドの投与量を調整する必要があると考えられた。	22
抗不整脈薬フレカイニドの体内動態に影響をおよぼす因子として、CYP2D6遺伝子多型、年齢および性別の関与を明らかにした。本結果と従来から知られている腎機能などの影響因子を投与設計に加味することで、有効血中濃度を得るために必要な投与量を患者個人で予測することが可能となった。	23
筋ジストロフィー患者のジゴキシシン血中濃度シミュレーションにおいて、血中濃度と血清クレアチニン値の逆数の相関 (r=0.435) と血中濃度と低分子蛋白シスタチンCの逆数の相関 (r=0.526) とを比較した結果、シスタチンCを用いたほうが高い相関を示した。	24
ビルジカイニドが投与された患者の腎機能および血漿中ビルジカイニド濃度と効果、副作用のモニタリング結果から腎機能を考慮したビルジカイニドの血中濃度推定表を作成した。この表を参考にして投与設計をすることで血中濃度が副作用発現域になることなく、有効かつ安全な投与が可能となる。また、この表は医師に初期投与量設計を提案する際や血漿中ビルジカイニド濃度確認の必要性を理解してもらう際に有用である。	25
HPLC導入による抗不整脈薬TDMの臨床的有用性と経済的評価を検討した。対象患者をTDM実施例(Group I :377例)、TDM非実施例(Group II :552例)に分類した。さらに外注によりTDMを実施していた期間として平成13年4月~平成14年9月の18ヵ月間にTDMを実施した群(Group III :108例)に関しても処方変更について調査を行った。TDM実施率はHPLC導入後で40.6%、HPLC導入前で12.7%であった。処方変更はそれぞれGroup I :162処方(123症例)、Group II :43処方(43症例)およびGroup III :38処方(34症例)であった。さらに投与量の変更に関してはGroup I :16.8%、Group II :0.9%、Group III :16.9%であった。一方18ヵ月での診療報酬の合計は2,450,000円であった。HPLCによるTDMの諸経費は1,218,948円であり、内訳は試薬のランニングコストが162,130円、薬剤師の人件費が1,056,818円であった。抗不整脈の適正使用に対するHPLC導入によるTDMは臨床的にも経済的にも有用性が高いと考えられる。	26

QOL : 生活の質, fp : 蛋白非結合型濃度, CYP : シトクロムP450, HPLC : 高速液体クロマトグラフィー

ており、実際に、患者の腎機能を考慮したビルジカイニドの血中濃度推定表を作成し、医師への初期投与量設計の提案に活用している⁽²⁵⁾との報告がある。また、抗不整脈の適正使用に関するTDMの有用性を臨床的観点のみならず経済的観点から解析し、TDM実施の経済的有用性について報告した事例⁽²⁶⁾もある。

3. 免疫抑制剤に関するTDMへの薬剤師の取り組みとその成果

タクロリムス、シクロスポリン等の免疫抑制剤は、臓器移植後の免疫抑制療法の中心的な役割を担っている^[参考文献18,19]。これらの免疫抑制剤の血中濃度を適正に保つことは、感染症並びに重篤な副作用発現の回避に極めて重要である^[参考文献20,21]。これらの免疫抑制剤は、治療域が狭く、患者個々の薬物動態にばらつきが認められることから、積極的な血中濃度モニタリングの実施が必須である。免疫抑制剤の血中濃度測定とそのデータ解析に基づく個別投与設計、患者への服薬指導は、十分に免疫抑制効果を発揮させ、副作用を回避するうえで極めて

重要である。

今回の調査においても、免疫抑制剤関連の投稿論文数は9件と多く、全体の20.0%を占めた。表3に報告事例を示した。今回収集した事例には、薬剤師がタクロリムスの使用に介入することで、血中濃度のばらつきが減少し、副作用の発現が低下した報告⁽²⁷⁾があった。また、TDMは採血という侵襲行為を伴うため、患者の苦痛を抑えるために、採血回数を最小限に留め、かつ高い精度でAUCを予測することが肝要である。今回、シクロスポリン・マイクロエマルジョン製剤(ネオーラル[®])投与後のシクロスポリンのAUCと服用2時間後の血中濃度(C2)、および4時間後の血中濃度(C4)の相関関係を検討し、C2で十分モニターが可能であることを示した報告⁽²⁸⁾があった。

免疫抑制剤は一般にCYPによる代謝を受けるため、CYPの遺伝子多型やCYPを介した薬物間相互作用が、血中濃度の個人差の一因となる。CYPに着目して免疫抑制剤の適正使用を行った事例として、タクロリムス併用患

表3 免疫抑制剤に関するTDMへの薬剤師の取り組み例

論文要旨	引用文献番号
<p>タクロリムス血中濃度および痙攣の副作用発現について、薬剤師の介入が肝移植チームに与える影響を評価した。薬剤師の介入によって、タクロリムス血中濃度は治療域内に至適化され、痙攣の副作用は減少した。薬剤師が投与量設定、薬物相互作用、副作用モニタリング、服薬指導等について介入をした結果、タクロリムス血中濃度の標準偏差は、薬剤師の移植チーム参加前の5.9から3.7へと低下し、変動係数も0.483から0.289と減少した。薬剤師の移植チーム参加前には、副作用である痙攣が患者25名中5名に発現していたが、薬剤師の移植チーム参加後は、患者27名において痙攣の発現は認められなかった。</p>	27
<p>シクロスポリンは食後投与が一般的で、かつ、投与前最低血中濃度でモニターされてきたが、患者によって、さらには患者間での血中濃度のばらつきも問題にされてきた。そこで、AUCをモニター対象とする提案がある。医師と協力してネオオラル投与後のシクロスポリンのAUCと2時間値（C2）、4時間値（C4）の相関関係を検討したところ、C2で十分モニターが可能であることを示した。さらに、ネオオラル投与後のシクロスポリン血中濃度の安定には食前投与が望ましいことも示した。</p>	28
<p>タクロリムスを投与患者にプロトンポンプ阻害剤を使用する場合は、ラベプラゾールを選択することが望ましいことを示した。健常者を対象に、プロトンポンプ阻害剤を併用した時のタクロリムスの薬物動態を調べた。ランソプラゾールと併用した時、タクロリムスの血中濃度が上昇し、タクロリムスとランソプラゾール間で薬物相互作用が生じることが示唆された。また、この相互作用は、CYP2C19の遺伝子変異がある被験者で起こりやすいことが判明した。ラベプラゾール併用では明らかなタクロリムス血中濃度の上昇は認められなかった。</p>	29
<p>健常者へのタクロリムス経口投与試験により、CYP3A5*1 carrierはnon-carrierよりもタクロリムスのクリアランスが1.5倍高いことを明らかにした。健常者や自己免疫性疾患患者では、CYP3A5遺伝子多型はタクロリムス血中濃度に対し、大きな影響を与えると考えられる。本研究の結果を基に、自己免疫性疾患におけるタクロリムス投与時には、適切な血中濃度コントロールのためにCYP3A5遺伝子多型を解析することが重要であることを喚起した。</p>	30
<p>タクロリムスおよびシクロスポリンについて、投与方法を持続的静脈投与方法から経口投与方法に切り替えた際、定常状態の血中濃度を予測できる式を設定した。</p>	31
<p>重症筋無力症OssermanⅢ型およびⅡb型の難治症例に対して、タクロリムスを使用して症状コントロールを実施した。ステロイド薬に加えてタクロリムスを併用することで、高齢者やOssermanⅢ型、Ⅱb型の難治例に対して、比較的低い血中濃度でも治療効果が得られるという知見を得た。</p>	32
<p>ネフローゼ症候群患者に対するシクロスポリン・マイクロエマルジョン製剤（ネオオラル[®]）の食前投与と食後投与のPK/PDを比較し、最適投与方法を探索した。ネオオラル[®]の1日1回食前投与方法は、カルシニューリン活性を十分に抑制するために必要な血中シクロスポリン濃度の急速な上昇や、安定した血中シクロスポリン動態を確保するうえで有効な投与方法であることが判った。</p>	33
<p>タクロリムスの血中濃度を測定する場合、主に、MEIA法が用いられる。しかし、MEIA法には、Ht値が低い検体ほど、実際の血中濃度よりも高く測定されてしまう問題点がある。そこで、この問題点を解決するために、改良型MEIA法を確立し、臨床上的有用性を実証した。</p>	34
<p>免疫抑制剤であるタクロリムスの血中濃度は、主に、MEIA法で測定される。そのMEIA法には、Ht値が低い検体ほど、実際の血中濃度よりも高く測定されてしまう問題点がある。そこで、問題点を解決するために、Ht値を変数とした補正式を確立し、臨床における有効性を実証した。</p>	35

MEIA：microparticle enzyme immunoassay, Ht：ヘマトクリット

者にプロトンポンプ阻害剤を使用する場合には、ラベプラゾールを選択することが望ましいことを見出した報告⁽²⁹⁾や、自己免疫性疾患におけるタクロリムス投与時にはCYP3A5の遺伝子多型解析が重要であることを示した報告⁽³⁰⁾がある。

また、タクロリムスおよびシクロスポリンについて、投与方法を持続的静脈投与方法から経口投与方法に切り替えた際の、定常状態の血中濃度を予測できる式を設定した例⁽³¹⁾、重症筋無力症OssermanⅢ型およびⅡb型の難治症例に対して、ステロイド薬に加えてタクロリムスを併用することで、高齢者やOssermanⅢ型、Ⅱb型の難治例に対して、比較的低い血中濃度でも治療効果が得られた例⁽³²⁾、ネフローゼ症候群患者に対するネオオラル[®]の食前投与と食後投与のPK/PDを基に、ネオオラル[®]の1日1回食前投与方法が、カルシニューリン活性を十分に抑制するために必要な血中シクロスポリン濃度の急速な上昇や、安定した血中シクロスポリン動態を確保するうえで有効な投与方法であることを示した事例⁽³³⁾等、より高い治療効果を得るため、投与方法の至適化を行った報告がされている。

その他、従来のタクロリムス血中濃度予測法（MEIA法）の問題点に着目し、血中濃度予測式にHt値を導入することで、臨床における有用性が向上した事例^(34,35)が報告されていた。

4. その他の薬に関するTDMへの薬剤師の取り組みとその成果

これまでの3区分のいずれにも該当しない事例は10件あった。表4に報告事例を示した。そのなかには、麻酔・鎮静薬のTDMに関する取り組みが3件あり、ジアゼパムの血中濃度推移、全身麻酔からの覚醒を予測するうえでのCYP2C19の臨床的意義⁽³⁶⁾や、併用を注意すべき薬剤の提示^(37,38)に関する報告がされている。また、抗ウイルス薬のTDMに関する取り組みが2件あり、医師との連携により、リバビリンの赤血球への移行性が副作用である貧血の要因であることを実証した例⁽³⁹⁾や、リバビリン血中濃度の個人差を是正する、新たな投与設計法を構築した事例⁽⁴⁰⁾が報告されている。抗真菌薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬についても、NSTと連携し、食事量・食事内容を改善することで抗真菌薬イトラコナゾールの治療効果を向上させた事例⁽⁴¹⁾、筋弛緩薬チザニジ

表4 その他の薬に関するTDMへの薬剤師の取り組み例

論文要旨	引用文献番号
CYP2C19の遺伝子変異の検出は、ジアゼパムの血中濃度推移、全身麻酔からの覚醒を予測するうえで、大きな臨床的意義を有する。63人のジアゼパム投与日本人患者について、CYP2C19の遺伝子変異と血中濃度推移および麻酔からの覚醒に要する時間、CYP3A4mRNA発現量と麻酔からの覚醒の関連性について評価を行った。CYP2C19の遺伝子多型は血中濃度推移、麻酔からの覚醒のいずれとも相関性を有していた。CYP3A4mRNA発現量は、早期覚醒群において発現が上昇していたものの、覚醒時間との間に有意な相関性は認められなかった。	36
心臓バイパス術の際、血中のAGP濃度が上昇するため、局所麻酔薬のロピバカインの非結合型が低下して効果も低下するほか、ほかのAGP結合型のジソピラミドのような薬剤が併用されている場合、ロピバカインの遊離型濃度が上昇する。さらにこの傾向はAGPのSバリエントを欠いたタンパクをもっている患者ではより顕著であるため、術中、術後の塩基性薬物の併用には十分な注意を払うべきであることを示した。	37
フルボキサミンの併用によりチザニジンの血中濃度上昇に基づく副作用を発症した症例を発見した。該当する症状はフルボキサミンの中止によって速やかに消失した。同様に両剤を併用していた患者を後ろ向きに調査したところ、23名中6名に同様の症状が認められていた。これはチザニジンのインタビューフォームに記載されている副作用発症率と比較して有意に高く、両剤の併用時にはチザニジンの副作用に注意を払う必要性を喚起した。	38
リバビリン誘発貧血における血中リバビリン体内動態の関与を解析するために、インターフェロン/リバビリンの併用療法における赤血球リバビリン濃度と血液パラメータとの関係を調査した。医師との連携により、リン酸化代謝物を含む赤血球内リバビリンの顕著な上昇が、ヘモグロビン減少とそれに伴う貧血の発症に関与していることを明らかにした。	39
リバビリンについて、従来の体重を基準とした投与量で投与した患者では定常状態のCpssの個人差が大きく、休薬が必要とされる症例、治療効果が不十分な症例、いずれも少なからず認められた。本研究では、体重と腎機能に基づくリバビリン投与設計法を構築した。当該法により予測されたCpssは実測値とほぼ一致し、Cpssの個人差の是正に貢献した。本研究で構築した、リバビリン投与設計法は、C型慢性肝炎患者のリバビリン療法の有効性と安全性の向上につながると考えられる。	40
NSTと併に食事量・食事内容を改善することでイトラコナゾールの血中濃度を高め、アスペルギルス肺炎を治療することができた。	41
シプロフロキサシンの併用により、チザニジンの血中濃度上昇に基づく副作用を発症した症例。該当する症状はシプロフロキサシンの中止によって速やかに消失した。同様に両剤を併用していた患者を後ろ向きに調査したところ、非併用時とくらべて併用時に血圧および脈拍が有意に低下していたことが明らかとなった。この結果に基づき、シプロフロキサシンとチザニジンの併用時には、チザニジンの副作用発症に注意を払う旨、注意喚起を行った。	42
フェニトインは有効治療域が狭く、多くの薬剤と相互作用を生じるため、TDMの実施による有用性が非常に大きい薬剤である。フェニトイン(200mg/day)を8年以上服用中の胃がん患者に対してTS-1 [®] とシスプラチン、レンチナンによる化学療法が施行された。TS-1 [®] 併用により、血中フェニトイン濃度は約5倍に上昇した。また、TS-1 [®] 併用期間だけでなく休薬期間においても血中フェニトイン濃度に対する影響が認められた。外科医は相互作用に関する知識が十分ではなかったため、薬剤師が関与したことで相互作用を明確にし、重篤時にも対応を迅速に行うことができた。	43
急性肝炎の疑いで緊急入院した患者について、各種臨床検査値と薬歴を調査し、薬剤性の横紋筋融解症と判定した。血中のグリチルレチン酸濃度とコルチゾン/コルチゾール濃度の測定により、原因薬物を芍薬甘草湯と特定した。内科医と薬剤師の連携によって原因薬物を特定し、芍薬甘草湯の長期投与の危険性を啓発した。	44
自殺企図によりアセトアミノフェン大量服用をした患者24人の血中濃度を測定し、危険度を判定し、解毒剤を調製し投与した。24人全員が無事に退院した。	45

mRNA : messenger ribonucleic acid, AGP : α 1酸性糖タンパク質, Cpss : 血漿中濃度

ンと相互作用を生じる薬剤(シプロフロキサシン)を特定し、シプロフロキサシンとチザニジンの併用時には、チザニジンの副作用発症に注意を払う旨、注意喚起を行った例⁽⁴²⁾、抗てんかん薬フェニトインを長期服用していた患者において、がん化学療法時に発現した重篤な副作用について、外科医と協力し対応した事例⁽⁴³⁾がある。

その他、内科医と薬剤師が連携し、急性肝炎の疑いで緊急入院した患者について、各種臨床検査値と薬歴を調査することにより、薬剤性横紋筋融解症と判定し、その原因であった生薬を特定した事例⁽⁴⁴⁾や、薬剤大量服薬により自殺を企図した患者の解毒にTDMを活用し、対象患者全員が無事退院できた事例⁽⁴⁵⁾が報告されている。

考察

昭和55年に躁うつ病治療剤である炭酸リチウム、次いで翌56年に抗てんかん剤とジギタリス製剤について、血中濃度をモニタリングし治療に役立てること、すなわ

ちTDMが保険点数化された。以降、TDMの治療面での有用性が確認されるとともに、対象薬剤も漸次拡大され、点数も引き上げられてきた。現在では7薬効群と4剤(参考資料1)に特定薬剤管理料が健康保険において認められている。医療費抑制が国の最重要課題となり、低減化・包括化が推進されているなかにあつて、このTDMに関する「特定薬剤治療管理料」が拡充されていることの意義は大きい^(参考文献22)。

また、平成22年4月に発出された「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」に関する厚労省医政局長通知(医政発0430第1号)では、チーム医療において薬剤師に期待される業務の1つとして、「薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査のオーダーについて、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコールに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師等と協働して実施すること」が提示された。TDMは、薬物療法を医学・薬学的視点からモニターし評価する科学的で有効な手段であり、チーム医療にお

いて薬学および薬剤師の能力を最も発揮できる業務の1つといえる。事実、「抗MRSA薬適正使用の手引き」においては、抗MRSA薬の有効性と安全性の確認に対するTDMの有用性について言及されている（参考資料2）。抗不整脈薬、免疫抑制剤については現時点でそのような資料はないものの、日本TDM学会は平成22年に「TDMガイドライン策定委員会」を設置し、循環器薬、免疫抑制薬、中枢系薬、抗菌薬の4領域について、TDM実施ガイドラインの策定活動を開始した。

TDMの科学性を担保するためには分析化学や薬物動態学など基礎科学の支えが必要不可欠である。薬物体内濃度測定技術の進歩や薬物動態学の発展は、従前の経験的な薬物治療設計に新たな展開をもたらした。近年では、簡便な血中濃度測定機器も開発されており、中小規模の施設や調剤薬局等での血中濃度測定も可能になっている。一方で、血中濃度測定に留まらない、患者背景をも考慮したコメントの提供、すなわち真の意味でのTherapeutic Drug Monitoringという観点からみた場合、未だ改善の余地が多く残されているのが現状である。

前述の通り、TDMは薬物動態、薬物分析、薬物間相互作用をはじめとして、医療の現場における薬剤師の専門性を高度に活用できる領域である。今回のアンケート調査では、医師をはじめとする院内他職種と各々の専門性を活かし、患者のQOL向上に貢献した事例や経済効果をもたらした事例を収集することができた。そのなかには、*Clin. Pharmacol. Ther.*、*Clin. Gastroenterol. Hepatol.*等、インパクトファクター5を超える雑誌に掲載された論文も存在した。また、特定薬剤管理料の対象とはならないものの、薬物間相互作用の原因薬剤の特定や、解毒剤調製に関する報告等、TDMの応用範囲の広さを提示した報告も認められた。

しかしながら、全国規模の調査にしては収集された論文数が47件と決して多いとはいえず、しかも、TDMの実施による治療効果・安全性の向上、経済効果等、TDM実施のアウトプットたる数値化された臨床的有用性に関する結果がなく、血中濃度推移に関する結果のみから構成されていた論文も少なからず存在した。今回収集された論文報告は薬剤師がTDMに関する業務において得られた成果の一部であり、提出されていない論文がほかにも多くあると考えられる。さらに、TDMを通じて治療効果の改善、副作用対策、医療経済面等に貢献し、学会等でその成果を発表したにもかかわらず、論文としての公表には至っていないものも少なくないと考えられる。こういった背景を考えると、本報告においてまとめたTDM領域における薬剤師の取り組みと成果は、そのほ

んの一部を示したものにすぎないと思われる。

今後、医療の質および医療経済に与えるTDMの効果、すなわちTDMの臨床的有用性についてさらに広範に検証していくことの重要性は論を待たない。本調査で収集された各施設でのTDMへの取り組みを参考にして、薬剤師1人1人が、TDMを活用した患者のQOL向上について積極的な取り組みを行い、学術誌への投稿を通じて、得られた成果を発信していくことを期待したい。

また、TDM関連領域に未だ十分な関与ができていない施設、あるいは今後、注力する予定の施設にとっては、業務指針を作成するうえで本報告内容が多少なりとも参考になれば幸いである。

ところで、日病薬は感染制御に精通した薬剤師を養成すべく、感染制御専門薬剤師および感染制御認定薬剤師の資格認定制度を平成18年から開始した。平成22年10月時点における感染制御専門薬剤師は207名、感染制御認定薬剤師は364名となっている。感染制御専門薬剤師の認定資格として、感染制御領域に関する学会発表が3回以上、査読制のある全国レベルの学術誌への投稿論文が2編以上となっている。また、感染制御認定薬剤師の更新条件として、5年間に感染制御領域に関する学会発表1回以上、査読制のある全国レベルの学術誌への投稿論文1編以上が課せられている。TDMは感染制御において極めて重要な役割を果たすツールであり、感染制御の専門もしくは認定を取得した薬剤師は、研究マインドをもってTDM関連業務に取り組み、学術活動にも積極的に関与することが期待されている。こういった意味において、本調査で収集された各施設でのTDM関連業務への取り組みを参考にして、専門もしくは認定資格を有する1人でも多くの薬剤師が、感染制御における安全性並びに有効性の向上のために積極的な取り組みを行い、得られた成果を数値評価し、学術誌に投稿されることを期待する。

引用文献

- (1) 室 高広, 秀島里沙ほか: 抗MRSA薬およびcarbapenem系抗菌薬適正使用の試み, 日本化学療法学会雑誌, **54**, 511-519 (2006).
- (2) 後藤 渉, 山内豊和ほか: MRSA感染治療薬適正使用へのTDMの活用, TDM研究, **24**, 29-33 (2007).
- (3) 窪田敏夫, 野中敏治ほか: 抗MRSA薬の適正使用を目指した薬物血中濃度モニタリング実施率向上への取り組み, 日本病院薬剤師会雑誌, **44**, 277-280 (2008).
- (4) 小笠原康雄, 八島加八ほか: 抗MRSA用抗生物質の適正使用のためのTDM活用システムの有用性, 環境感染, **18**, 323-328 (2003).
- (5) 山崎浩二郎, 武隈 洋ほか: 高度腎機能障害患者におけ

- るリネゾリドの体内動態, TDM研究, **26**, 137-141 (2009).
- (6) 佐多照正, 石田和久ほか: 透析患者でのバンコマイシンの血中濃度推移を予測し得た症例, 日本病院薬剤師会雑誌, **38**, 747-750 (2002).
- (7) 石原慎之, 西村信弘ほか: 抗MRSA薬適正使用のための薬学的な介入とその評価, 環境感染, **25**, 15-21 (2010).
- (8) 新潟丈典, 岡村祐嗣ほか: レボフロキサシン適正使用のためのPK/PDを考慮したサーベイランスの試み, 日本病院薬剤師会雑誌, **44**, 897-900 (2008).
- (9) K. Matsumoto, Y. Takeda *et al.*: Renal function as a predictor of linezolid-induced thrombocytopenia, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **33**, 98-99 (2009).
- (10) K. Matsumoto, A. Takeshita *et al.*: Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **36**, 179-181 (2010).
- (11) 鹿角昌平, 田中健二ほか: 抗菌薬TDMの導入による適正使用への試み, 日本病院薬剤師会雑誌, **44**, 759-762 (2008).
- (12) 重田純一, 宇野雅之: Microsoft Excelを使用したPharmacokinetics-Pharmacodynamicsパラメータ算出プログラムの構築, 日本病院薬剤師会雑誌, **45**, 805-808 (2009).
- (13) 重田純一, 松井俊典ほか: モンテカルロシミュレーションを用いたPharmacokinetics-Pharmacodynamicsに基づくカルバペネム系抗菌薬の効果的な投与方法の検討, 日本病院薬剤師会雑誌, **45**, 935-940 (2009).
- (14) 岡村祐嗣, 新潟丈典ほか: モンテカルロシミュレーションを用いた肺炎球菌感染が疑われる高齢者におけるレボフロキサシン適正用量の検討, 医療薬学, **36**, 592-598 (2010).
- (15) 石田茂伸, 楠本茂雄ほか: アミノ配糖体抗生物質で治療を受けた入院患者における体内動態の個体内変動とC反応性蛋白質との相関性, 医療薬学, **29**, 756-759 (2003).
- (16) K. Matsumoto, N. Kanazawa *et al.*: Determination of teicoplanin trough concentration target and appropriate total dose during the first 3 days: a retrospective study in patients with MRSA infections, *J. Infect. Chemother.*, **16**, 193-199 (2010).
- (17) K. Doki, M. Homma *et al.*: Impact of serum flecainide level on control of atrial fibrillation in a case treated with cardiac resynchronization therapy, *J. Clin. Pharm. Ther.*, **32**, 409-411 (2007).
- (18) M. Homma, K. Kuga *et al.*: Assessment of serum flecainide trough levels in patients with tachyarrhythmia, *J. Pharm. Pharmacol.*, **57**, 47-51 (2005).
- (19) 山崎浩二郎, 武隈 洋ほか: 神経因性疼痛に対する酢酸フレカイニドの鎮痛効果と血中濃度の関係, TDM研究, **23**, 253-256 (2006).
- (20) Y. Tsuchishita, K. Fukumoto *et al.*: Relationship between serum aprindine concentration and neurologic side effects in Japanese, *Biol. Pharm. Bull.*, **32**, 637-639 (2009).
- (21) 大川浩子, 渡辺真生ほか: 個別薬物療法のための血漿中蛋白非結合型Disopyramide濃度測定の有用性, 臨床薬理, **34**, 1-6 (2003).
- (22) K. Doki, M. Homma *et al.*: Gender-associated differences in pharmacokinetics and anti-arrhythmic effects of flecainide in Japanese patients with supraventricular tachyarrhythmia, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **63**, 951-957 (2007).
- (23) K. Doki, M. Homma *et al.*: Effects of CYP2D6 genotypes on age-related change of flecainide metabolism: involvement of CYP1A2-mediated metabolism, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **68**, 89-96 (2009).
- (24) 後藤拓也, 吉田昌弘ほか: 筋ジストロフィー患者におけるシスタチンCを用いたジゴキシン血中濃度シミュレーションの検討, 医療薬学, **36**, 72-76 (2010).
- (25) 竹田克明, 前田頼伸ほか: ピルジカイニドの腎機能と心電図を考慮したファーマシューティカルケア, 医療薬学, **33**, 793-798 (2007).
- (26) 土下喜正, 堀 哲史ほか: HPLC導入による抗不整脈薬TDMの臨床的有用性と経済性の評価, TDM研究, **25**, 152-156 (2008).
- (27) 三嶋一登, 牧野和隆ほか: 薬剤師の生体肝移植チームにおける役割—タクロリムス血中濃度の至適化および痙攣副作用発現の減少—, 医療薬学, **28**, 393-400 (2002).
- (28) 山本奈歩, 松下 良ほか: ネオオーラルTMの最適な血中濃度指標を得るための採血時期と投与時期の検証, TDM研究, **25**, 69-74 (2008).
- (29) F. Itagaki, M. Homma *et al.*: Effect of lansoprazole and rabeprazole on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers with CYP2C19 mutations, *J. Pharm. Pharmacol.*, **56**, 1055-1059 (2004).
- (30) Y. Suzuki, M. Homma *et al.*: Impact of CYP3A5 genetic polymorphism on pharmacokinetics of tacrolimus in healthy Japanese subjects, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **66**, 154-155 (2008).
- (31) Y. Nakamura, H. Takeuchi *et al.*: Evaluation of appropriate blood level in continuous intravenous infusion from trough concentrations after oral administration based on area under trough level in tacrolimus and cyclosporine therapy, *Transplant Proc.*, **37**, 1725-1727 (2005).
- (32) 岩本卓也, 井岡三佳ほか: タクロリムスが有効であった重症筋無力症OssermanⅢ型及びⅡb型高齢者の2症例, 薬学雑誌, **124**, 237-241 (2004).
- (33) 上野雅代, 山内淳史ほか: 難治性ネフローゼ症候群患者に対するシクロスポリンの最適投与方法, 医療薬学, **33**, 831-839 (2007).
- (34) T. Tomita, M. Homma *et al.*: Effects of hematocrit value on microparticle enzyme immunoassay of tacrolimus concentration in therapeutic drug monitoring, *Ther. Drug Monit.*, **27**, 94-97 (2005).
- (35) T. Tomita, M. Homma *et al.*: Use of sample hematocrit value to correct blood tacrolimus concentration derived by microparticle enzyme, *Biol. Pharm. Bull.*, **31**, 1250-1253 (2008).
- (36) S. Inomata, A. Nagashima *et al.*: CYP2C19 genotype

- affects diazepam pharmacokinetics and emergence from general anesthesia, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **78**, 647-655 (2005).
- (37) K. Yokogawa, S. Shimomura *et al.* : Involvement of α 1-acid glycoprotein in inter-individual variation of disposition kinetics of ropivacaine following epidural infusion in off-pump coronary artery bypass grafting, *J. Pharm. Pharmacol.*, **59**, 67-73 (2007).
- (38) K. Momo, K. Doki *et al.* : Drug interaction of tizanidine and fluvoxamine, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **76**, 509-510 (2004).
- (39) M. Homma, Y. Matsuzaki *et al.* : Marked elevation of erythrocyte ribavirin levels in interferon and ribavirin-induced anemia, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **2**, 337-339 (2004).
- (40) 前田頼伸, 桐林芳江ほか : C型慢性肝炎患者の腎機能に基づくリバビリンの投与設計, *医療薬学*, **30**, 567-573 (2004).
- (41) 林 雅彦, 北村晴生ほか : イトラコナゾールの吸収に及ぼす食事と酸性飲料の影響, *TDM研究*, **25**, 114-120 (2008).
- (42) K. Momo, M. Homma *et al.* : Drug interaction of tizanidine and ciprofloxacin : Case report, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **80**, 717-719 (2006).
- (43) 土下喜正, 堀 哲史ほか : テガフル内服中にフェニトインTDMを実施した症例, *TDM研究*, **24**, 47-50 (2007).
- (44) 本間真人, 田辺正樹ほか : 芍薬甘草湯による横紋筋融解症の一例, *医療薬学*, **31**, 77-80 (2005).
- (45) 豊口禎子, 細谷 順ほか : 救急医療および薬物中毒における薬剤師の役割, *TDM研究*, **22**, 208-213 (2005).
- aureus among postpartum women, *Clin. Infect. Dis.*, **37**, 1313-1319 (2003).
- [7] R. Leclercq, E. Derlot *et al.* : Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*, *N. Engl. J. Med.*, **319**, 157-161 (1988).
- [8] Y. Ishii, A. Ohno *et al.* : Identification of VanB-type vancomycin resistance in *Enterococcus gallinarum* from Japan, *J. Infect. Chemother.*, **2**, 102-105 (1996).
- [9] N. Fujita, M. Yoshimura *et al.* : First report of the isolation of high-level vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from a patient in Japan, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 2150 (1998).
- [10] 西岡達也, 岡本和恵ほか : ICT活動による抗MRSA薬適正使用化の試み, *日本環境感染学会誌*, **24**, 119-122 (2009).
- [11] 原 寿恵, 笠井正志ほか : 周産期・小児専門病院における抗菌薬適正使用への取り組み—抗菌薬使用届出制導入とICT活動による効果—, *環境感染*, **22**, 253-259 (2007).
- [12] 財団法人日本医療機能評価機構 : 病院機能評価体系, 統合版評価項目概要 Ver. 5.0, (2005).
- [13] S. Miyamoto, B. Zhu *et al.* : QT-prolonging class I drug, disopyramide, does not aggravate but suppresses adrenaline-induced arrhythmias. Comparison with cibenzoline and pilsicainide, *Eur. J. Pharmacol.*, **400**, 263-269 (2000).
- [14] S. Viskin : Long QT syndromes and torsade de pointes, *Lancet*, **354**, 1625-1633 (1999).
- [15] R. Hori, N. Okamura *et al.* : Role of P-glycoprotein in renal tubular secretion of digoxin in the isolated perfused rat kidney, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **266**, 1620-1625 (1993).
- [16] R. Orlando, P. Piccoli *et al.* : Cytochrome P450 1A2 is a major determinant of lidocaine metabolism in vivo: effects of liver function, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **75**, 80-88 (2004).
- [17] L. Tenezé, E. Tarral *et al.* : Pharmacokinetics and electrocardiographic effects of a new controlled-release form of flecainide acetate : comparison with the standard form and influence of the CYP2D6 polymorphism, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**, 112-122 (2002).
- [18] E. Pease : Cyclosporin A promising for transplantation, *JAMA*, **246**, 115-116 (1981).
- [19] P.E. Wallemacq, R. Reding : FK506 (tacrolimus), a novel immunosuppressant in organ transplantation: clinical, biomedical, and analytical aspects, *Clin. Chem.*, **39**, 2219-2228 (1993).
- [20] V. Rodighiero : Therapeutic drug monitoring of cyclosporin. Practical applications and limitations, *Clin. Pharmacokinet.*, **16**, 27-37 (1989).
- [21] P. McMaster, D.F. Mirza *et al.* : Therapeutic drug monitoring of tacrolimus in clinical transplantation, *Ther. Drug Monit.*, **17**, 602-605 (1995).
- [22] 佐々木忠徳, 渋谷正則ほか : 症例から学ぶTDM実践アプローチ 第12回 特定薬剤治療管理科と血中濃度測定, *薬局*, **60**, 170-176 (2009).

参考文献

- [1] T. Baba, F. Takeuchi *et al.* : Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA, *Lancet*, **359**, 1819-1827 (2002).
- [2] E.A. Eady, J.H. Cove : Staphylococcal resistance revisited : community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* -an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections, *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **16**, 103-124 (2003).
- [3] K. Okuma, K. Iwakawa *et al.* : Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community, *J. Clin. Microbiol.*, **40**, 4289-4294 (2002).
- [4] M.M. Dinges, P.M. Orwin *et al.* : Exotoxins of *Staphylococcus aureus*, *Clin. Microbiol. Rev.*, **13**, 16-34 (2000).
- [5] T.S. Naimi, K.H. LeDell *et al.* : Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection, *JAMA*, **290**, 2976-2984 (2003).
- [6] L. Saiman, M. O'Keefe *et al.* : Hospital transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus*