

# 第12回日本医療薬学会年会



… 医療と健康へのさらなる貢献 …

## 講演要旨集

会期：平成14年10月19日(土)～20日(日)

会場：アクロス福岡・エルガーラホール

年会長：大石 了三 九州大学医学部附属病院薬剤部

### 2002 FUKUOKA

O-53 薬物投与計画作成への参画  
～福山大学大学院医療薬学研修より～

○石原 慎之<sup>1</sup>、中村 明弘<sup>1</sup>、吉富 博則<sup>1</sup>、向田 俊司、  
山田 啓太<sup>2</sup>、太刀掛 稔<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>福山大学・薬学部、<sup>2</sup>呉共済病院・薬局

【緒言】呉共済病院での医療薬学研修中、薬物投与計画作成に参画する機会が多数あった。その中で、特に適正使用のあり方について考えさせられた事例を報告する。

【症例1：腎不全患者の痛風治療】52歳、男性、現病歴：急性心筋梗塞 既往歴：腎不全、痛風。入院までの経過：胸痛が発現し、急性心筋梗塞と診断され入院となる。入院後の経過：尿酸値が高値のためアロプリノールが投与開始となった。腎機能低下のためアロプリノールは過量投与と考え、医師に提案し減量された。

【症例2：バンコマイシン投与計画】90歳、男性、現病歴：脳梗塞、敗血症、肺炎。入院までの経過：意識不明状態で救急部受診し、脳梗塞を疑い精査・治療目的で入院となる。入院後の経過：入院後にMRSAが検出された。腎不全もあり、医師にバンコマイシンの投与計画立案を依頼された。初期投与計画を立案し(1g/day)、投与開始後の血中濃度を測定した結果有効であった。投与開始一週間後にはMRSAは検出されなかった。

【症例3：アミオダロンとメチルジゴキシンの相互作用】60歳、男性 現病歴：心不全、心房細動。入院までの経過：外来での定期受診時に慢性心不全の急性増悪が認められ緊急入院となった。入院後の経過：入院当初より心室性頻拍が発現し、アミオダロンが処方された。患者はラニラピットを内服していたためアミオダロンとの併用により血中濃度が上昇する可能性があった医師と協議したが投与量は変更せず、経過観察となり、定期的に血中濃度を測定することになった。その後ジゴキシン濃度の若干の上昇はあるものの有効濃度を保った。

【考察】アロプリノールとバンコマイシンの例では、腎機能に応じた投与量設定の必要性を実感することができた。アミオダロンの例では、薬物相互作用の情報を医師に情報提供し、密接に連携を取りながら薬物治療へ参加すべきであることを教えられた。

\*現 島根医科大附属病院・薬剤部

O-54 漢方薬配糖体成分の吸収におよぼす抗生物質併用投与の影響

○村松 博<sup>1</sup>、森田 邦彦<sup>2</sup>、渡辺 賢治<sup>2</sup>、谷川原 祐介<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>慶應義塾大学病院・薬剤部、<sup>2</sup>慶應義塾大学・医学部・東洋医学

【目的】漢方薬に含まれる配糖体は腸内細菌によりその糖鎖部分が切り離され、消化管から全身循環血液中に吸収されるものと考えられている。本研究では、漢方薬の多くに含まれる甘草のグリチルリチン(GL)が腸内細菌の*Eubacterium*により配糖体の糖鎖を受けてグリチルレチン酸(GA)となり吸収されるとの報告に注目し、このGLからGAへの変換に対する抗生物質の影響を探るとともに、漢方薬と抗生物質の相互作用の可能性を考察した。

【方法】健康人5名を被験者として下記(1～3)を実施した。1)芍薬甘草湯2包を単独投与後経時的に採血し、GAの血中濃度を測定した。2)ロキシロマイシン(RMX)300mg 日あるいは塩酸セフカペンピボキシル(CFPN-PI)300mg 日を3日間投与し、その最終投与と同時に1)を実施した。3)上述の抗生物質投与前後の糞便中腸内細菌数を測定した。GAの血中濃度はHPLC法にて測定した。

【結果】芍薬甘草湯単独投与後、GAの血中濃度は時間依存的に上昇し、投与後12時間付近にピークが認められた。RMXを併用した場合、芍薬甘草湯投与後6-12時間のGAの血中濃度は1)の場合の25～55%にまで低下した(p<0.05)。同様にCFPN-PI併用時のGAの血中濃度も1)の場合の28～80%にまで低下した。これらの抗生物質投与によりGLの代謝に関与するとされる*Eubacterium*の菌数が1.2～1.5に減少したほか、*Lactobacillus*と*Bifidobacterium*にも著明な減少が認められた。

【考察】芍薬甘草湯単独投与後12時間付近までがGAの吸収相と考えられた。RMXあるいはCFPN-PI併用投与時に認められたGAの吸収相における血中濃度の低下は、これら抗生物質によって腸内細菌叢が攪乱された結果、GLからGAへの変換率が低下したことによるものと考えられた。本研究結果より、漢方薬中の配糖体成分の吸収が抗生物質併用投与により抑制され、薬効の減弱を生じる可能性が示唆された。

O-55 外用剤中のステロイド簡易検出法

○高橋 由里<sup>1</sup>、加藤 良規<sup>1</sup>、大西 啓<sup>1</sup>、岩田 政則、  
山田 利恵<sup>1</sup>、中嶋 弘<sup>2</sup>、町田 良治<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>星薬科大学・医療薬理学教室、<sup>2</sup>横浜市立大学医学部附属・市民総合医療センター、<sup>3</sup>横浜市アレルギーセンター

【目的】海外から個人輸入され薬事法上承認が得られていない外用剤の中には、ステロイドホルモンを含む場合がある。また、混合あるいは希釈された外用剤については、外観からその含有成分を識別できない。今回、成分不明の外用剤を持参し、その外用剤の継続使用を強く希望するアトピー性皮膚炎患者がみられた。外用剤中ステロイド成分の検出・同定を目的とし、その簡易検出法について検討を行った。

【方法】市販のステロイド外用剤を対照として用いた。各外用剤中のステロイドは有機溶媒を用いて抽出を行い、薄層クロマトグラフ法で分離し、紫外線の照射およびアルカリ性ブルーテトラゾリウム試薬の噴霧により検出を行った。なお、分離分析は2種類の展開溶媒を使用した。さらに、抽出後の試料に呈色反応試液としてアルカリ性ブルーテトラゾリウム試薬、硫酸およびLiebermann-Burchard反応試液を添加し、試料の呈色によるステロイド成分の検出も行った。

【結果・考察】各種市販ステロイド外用剤および未知試料から、ステロイド陽性スポットが得られた。マイザー軟膏と未知試料から得られたステロイド陽性スポットが、どの展開溶媒においても同一のRf値を示した。したがって、未知試料中にマイザー軟膏成分であるジフルブレドナートが含まれている可能性が示唆された。抽出したサンプルの呈色反応については、アルカリ性ブルーテトラゾリウム試薬が高い検出感度を示した。以上より、外用剤中のステロイド成分は薄層クロマトグラフ法により検出でき、さらに同定できる可能性が示唆された。また、アルカリ性ブルーテトラゾリウム試薬は検出試薬として有用であることが確認された。

O-56 エリスロポエチン注における痛み軽減についての研究

加藤 香奈、井田 寛子、中村美津子、落合 広明、  
宮城 美香、島山 高伸、川原 弘久<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>医療法人偕行会・名古屋共立病院・薬剤課、<sup>2</sup>医療法人偕行会・名古屋共立病院・内科

【目的】エリスロポエチン注(EPO注)は、末期腎不全患者における貧血治療薬の一つとして重要な薬剤である。しかし、溶液安定性のため弱酸性となっており、皮下注射時に痛みが発生する。そこでEPO注の痛み軽減について研究した。

【方法】ボランティア被験者6名を対象に研究を行った。疼痛軽減薬として1%リドカイン注を使用した。エリスロポエチン注1500単位単独と1%リドカイン0.1ml加エリスロポエチン注1500単位をダブルブラインド方式により皮下投与した。採血ポイントは、投与前・投与3時間後・6時間後・24時間後・48時間後に行った。エリスロポエチンの体内吸収の差、VASスケールによる痛みの度合及びエリスロポエチンの体内動態について測定し、解析した。

【結果及び考察】被験者6名による10段階のVASスケールによる痛みの評価は、エリスロポエチン注単独の場合8.3±2.3、1%リドカイン注加エリスロポエチン注の場合1.7±1.2であった。また、エリスロポエチン注1500単位投与後の体内エリスロポエチン血中濃度推移は、両対象薬とも同様な増加及び消失を示した。また、両対象薬によるエリスロポエチン体内動態も同様な結果が得られた。また、その後の被験者における副作用は認められなかった。以上のことを考察すると、1%リドカイン注加エリスロポエチン注製剤は、疼痛緩和において有効な製剤であることが考えられる。また、安全性においても問題がないように思われる。今後、臨床における研究と長期保存に対する研究を実施していかなければならないであろう。

## 漢方薬配糖体成分の吸収におよぼす 抗生物質併用投与の影響

○村松 博<sup>1</sup>、森田邦彦<sup>1</sup>、渡辺賢治<sup>2</sup>、谷川原祐介<sup>1</sup>

<sup>1</sup>慶應義塾大学病院薬剤部、<sup>2</sup>慶應義塾大学医学部東洋医学

【目的】漢方薬に含まれる配糖体は腸内細菌によりその糖鎖部分が切り離され、消化管から全身循環血流中に吸収されるものと考えられている。本研究では、漢方薬の多くに含まれる甘草のグリチルリチン(GL)が腸内細菌の *Eubacterium* により配糖体の離脱を受けてグリチルレチン酸(GA)となり吸収されるとの報告に着目し、この GL から GA への変換に対する抗生物質の影響を探るとともに、漢方薬と抗生物質の相互作用の可能性を考察した。

【方法】健康人 5 名を被験者として下記 1~3)を実施した。1)芍薬甘草湯 2 包を単独投与後経時的に採血し、GA の血中濃度を測定した。2)ロキシシロマイシン(RMX) 300mg/日あるいは塩酸セフカペンピボキシル(CFPN-PI) 300mg/日を 3 日間投与し、その最終投与と同時に1)を実施した。3)上述の抗生物質投与前後の糞便中腸内細菌数を測定した。GA の血中濃度は HPLC 法にて測定した。

【結果】芍薬甘草湯単独投与後、GA の血中濃度は時間依存的に上昇し、投与後 12 時間付近にピークが認められた。RMX を併用した場合、芍薬甘草湯投与後 6-12 時間の GA の血中濃度は1)の場合の 25~55%にまで低下した ( $p < 0.05$ )。同様に CFPN-PI 併用時の GA の血中濃度も1)の場合の 28~80%にまで低下した。これらの抗生物質投与により GL の代謝に関与するとされる *Eubacterium* の菌数が 1/2~1/5 に減少したほか、*Lactobacillus* と *Bifidobacterium* にも著明な減少が認められた。

【考察】芍薬甘草湯単独投与後 12 時間付近までが GA の吸収相と考えられた。RMX あるいは CFPN-PI 併用投与時に認められた GA の吸収相における血中濃度の低下は、これら抗生物質によって腸内細菌叢が攪乱された結果、GL から GA への変換率が低下したことによるものと考えられた。本研究結果より、漢方薬中の配糖体成分の吸収が抗生物質併用投与により抑制され、薬効の減弱を生じる可能性が示唆された。

### フロモックス錠+ビオフェルミンR+TJ-68服用前後の腸内細菌数測定と採血

	朝	昼	夕	
6/28(金)	なし	フロモックス1錠+ビオR	フロモックス1錠+ビオR	10:00までに糞便採取
6/29(土)	フロモックス1錠+ビオ	フロモックス1錠+ビオR	フロモックス1錠+ビオR	
6/30(日)	フロモックス1錠+ビオ	フロモックス1錠+ビオR	フロモックス1錠+ビオR	
7/1(月)	フロモックス1錠+ビオR+芍薬甘草湯2包(糞便採取前)			10:00までに糞便採取

採血

7/1(月)	12:30	15:30	18:30	21:30
--------	-------	-------	-------	-------

対象者:池谷、早川、村松

### フロモックス錠+TJ68服用前後の腸内細菌数測定と採血

	朝	昼	夕	
6/28(金)	なし	フロモックス1錠	フロモックス1錠	10:00までに糞便採取
6/29(土)	フロモックス1錠	フロモックス1錠	フロモックス1錠	
6/30(日)	フロモックス1錠	フロモックス1錠	フロモックス1錠	
7/1(月)	フロモックス1錠+芍薬甘草湯2包(糞便採取前)			10:00までに糞便採取

採血

7/1(月)	12:30	15:30	18:30	21:30
--------	-------	-------	-------	-------

対象者:森田助教授

### TJ68服用前後の腸内細菌数測定と採血

	朝	昼	夕	
6/28(金)	なし	なし	なし	10:00までに糞便採取
6/29(土)	なし	なし	なし	
6/30(日)	なし	なし	なし	
7/1(月)	芍薬甘草湯2包(糞便採取前)			10:00までに糞便採取

採血

7/1(月)	12:30	15:30	18:30	21:30
--------	-------	-------	-------	-------

対象者:矢野、新井

# 第23回 日本臨床薬理学会年会

平成14年12月10、11日  
大阪国際会議場

2002

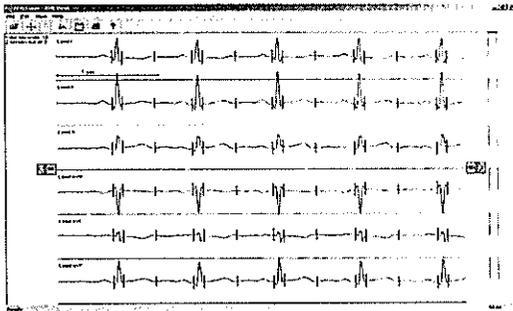
会長 東 純一  
大阪大学大学院薬学研究科  
臨床薬効解析学分野

11C-15

REVIEW OF THE IMPENDING FDA  
DIGITAL ECG DATA SUBMISSION

QECG Services  
○Mendzelevski Boaz

On November 19<sup>th</sup>, 2001, the FDA invited representatives of the pharmaceutical industry to attend a meeting where the agency proposed a new digital ECG data submission format. The original implementation timelines, scheduled for May 2002, had been extended indefinitely whilst efforts to define the new data format are ongoing. A working group composed of representatives for the agency, sponsors, ECG laboratories and independent and academic consultants has been assembled to help the agency develop a data type definition (TDT) document. This review will provide the background and some highlights from the working group developing proposal and its potential effects on pharmaceutical organizations and ECG vendors.



11C-16

抗生物質併用投与による漢方薬配糖体成分の  
体内動態変動とその対策

慶應義塾大学病院 薬剤部<sup>1)</sup>  
慶應義塾大学 医学部 東洋医学<sup>2)</sup>

○村松 博<sup>1)</sup>、矢野 一馬<sup>1)</sup>、新井 賢<sup>1)</sup>  
池谷 修<sup>1)</sup>、山吉 康子<sup>1)</sup>、早川 智久<sup>1)</sup>  
森田 邦彦<sup>1)</sup>、渡辺 賢治<sup>2)</sup>、谷川原 祐介<sup>1)</sup>

【目的】漢方薬の多くに含まれる配糖体グリチルリチン (GL) は、腸内細菌の産生するβグルクロニダーゼにより糖鎖の離脱を受けグリチルレチン酸 (GA) として吸収されるため、抗生物質併用等で腸内細菌叢が攪乱された場合、GA の体内動態への影響が懸念される。今回、GL 含有漢方薬・芍薬甘草湯と抗生物質・塩酸セフカペンピボキシル (CFPN-PI) 併用時の GA 体内動態変動の様相を探るとともに、腸内細菌叢正常化作用を有する乳酸菌製剤の追加併用効果について考察した。

【方法】健康人6名を被験者と(下記1)～3)を実施した。1) 芍薬甘草湯2包を単投与後経時的に採血し、GA 血中濃度をHPLC法にて測定した。2) CFPN-PI 300 mg/日を3日間投与し、その最終投与と同時に1)を実施した。3) CFPN-PI 300 mg/日と乳酸菌製剤ビオフェルミンR (BioR) 3錠/日を3日間併用しそれらの最終投与と同時に1)を実施した。2)および3)の薬剤投与前後の糞便を採取し、腸内細菌数を測定した。

【結果と考察】芍薬甘草湯の単投与後のGA血中濃度は、6時間目以降経時的に上昇し12時間目でピークに到達したことから、この時間帯に吸収過程があるものと考えられた。CFPN-PI 併用投与により吸収過程のGA血中濃度は有意に低下し、12時間値は芍薬甘草湯単投与時の約33%にとどまった。このとき、*Eubacterium*などいくつかの腸内細菌の菌数は減少傾向にあった。一方、CFPN-PI にBioRを追加併用した場合、菌数に減少の見られた腸内細菌種は比較的少なく、GA血中濃度に変動は認められなかった。

【結論】以上の結果は、GL含有漢方薬とCFPN-PI併用時に後者の腸内細菌攪乱作用がGLからGAへの変換率を低下させ、GA血中濃度の低下を招くこと、またこの現象はBioRの併用により抑制できることを示すものと考えられる。

# 平成15年度 奨励研究 研究計画調書

平成 年 月 日 作成

審査希望部門	部	専門分野	専門番号			勤務先	都道府県名		都道府県番号		
	自然	医学	3	0	1	所在地	東京都	1	3		
研究課題	抗生物質併用投与による漢方薬配糖体成分の体内動態変動とその対策										
研究者	ふりがな氏名	むらまつ ひろし 村松 博 印				年齢	33 歳	職業	私立大学病院薬剤師		
	現住所	〒333-0815 川口市北原台3-6-31 電話 ( 048 ) 290-6468									
	勤務先	名称	慶應義塾大学病院薬剤部								
		住所	〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 電話 ( 03 ) 3353-1211 内線 ( 62576 )								
	所属学会等	日本薬学会 日本TDM学会 日本医療薬学会 日本臨床薬理学会									
研究略歴	最終学校卒業以降の研究略歴を簡明に記入してください。 平成5年3月 昭和薬科大学薬学部薬学科卒業。 平成5年4月 慶應義塾大学病院薬剤部入局。 ～現在 調剤および製剤業務に関する実務研究(院内製剤3000倍エピネフリン液の安定性、プレドニゾロン・CMC-Na内用液の製剤学的評価と臨床適用など)に従事。星薬科大学大学院生(慶應義塾大学病院薬剤部受託実習生)の臨床実務研究の指導に従事。										
研究経費	研究経費合計	使 用 内 訳									
		設備備品費	消耗品費	国内旅費	謝金	その他					
	300千円	220千円	80千円	0千円	0千円	0千円					
	研究経費の明細	データ解析用パーソナルコンピュータ、NEC LavieGタイプC: 220千円 BOND ELUT-PH, 100mg 1mL, 100/PK: 57千円 Inertsil ODS-2 4.6×150mm: 23千円									
この研究に関連して文部科学省又は日本学術振興会から交付された研究費	年度	研究費の種類及び研究課題							金額		
									0千円		
(注) 作成に当たっては、奨励研究 研究計画調書作成・記入要を参照してください。						整理番号 ( 記入しないこと )					

研究目的・計画	<p>どのような問題意識で何をどこまで明らかにしようとしているのかがわかるように、研究目的を具体的に記入するとともに、その目的を達成するための研究方法・計画を簡明に記入してください。また、研究計画に「相手方の同意・協力や社会的コンセンサスを必要とする研究」等を含む場合には、関係者の人権及び個人の利益の保護のために講じる対策・措置状況について具体的に記入してください。</p> <p>なお、この研究課題についてこれまで研究を行って来れば、その経過(成果を含む)や準備状況等についても説明してください。</p>
---------	--

**研究目的:**

漢方薬の多くに含まれる有効成分である配糖体は、腸内細菌によりその糖鎖部分が切り離されることではじめて消化管から全身循環血流中に吸収されるものと考えられている。もし、腸内細菌叢が抗生物質投与によりダメージを受けた場合、配糖体の体内動態が変動し、本来の薬効が減弱する可能性が考えられるが、この点に関する知見は未だ得られていない。

本研究では、漢方薬の多くに含まれる甘草の配糖体成分であるグリチルリチン(GL)に焦点をあて、これを含有する漢方薬と抗生物質の処方動向調査を行い、併用投与の実態を明らかにするとともに、GLが*Eubacterium*などの腸内細菌の産生するβ-グルクロニダーゼにより糖鎖の離脱を受けてグリチルレチン酸(GA)となって吸収されるとの報告に着目し、このGLからGAへの変換に対する抗生物質併用投与の影響を探る。また、もし抗生物質投与による影響が現れた場合、腸内細菌叢正常化作用を有する抗生物質耐性乳酸菌製剤の追加併用効果についても考察する。

**研究方法:**

本研究について文書による十分な説明と同意(IC)の得られた健常人6名を予定被験者として、研究指導者である渡辺賢治医師の監督下で下記1~4)を実施する。

- 1) 被験者に芍薬甘草湯2包を単回投与し、その後6~15時間に数回採血してGA血中濃度を測定する。
  - 2) 塩酸セフペカンピボキシル(CFPN-PI) 300mg /日(フロモックス<sup>®</sup>錠として3錠/日)を毎食後3日間服用した後、被験者に芍薬甘草湯2包を単回投与し、1)同様に採血し血中濃度を測定する。
  - 3) CFPN-PI 300mg /日とピオフェルミンR錠 3錠/日を毎食後3日間服用した後、被験者に芍薬甘草湯2包を単回投与し、1)同様に採血しGA血中濃度を測定する。
  - 4) 被験者より2)および3)の抗生物質投与前後の糞便を採取し、腸内細菌数を測定する。
- GA血中濃度はHPLC法にて測定する。

**これまでの研究成果:**

ICの得られた健常成人6名により、芍薬甘草湯単回投与時のGA血中濃度とマクロライド系抗生物質であるロキシスロマイシン(RXM) 300mg/日(ルリッド<sup>®</sup>錠として2錠/日)併用時のそれを比較したところ、RXM併用時のGA血中濃度は有意な低下を認めた( $p < 0.05$ )。

最近発表した研究成果のうち主なもの

発表者名	発表学会誌名等	発表課題名	発表年
村松 博ほか	日本薬学会第120年会	院内製剤プレドニゾン・カルメロースナトリウム内用液の製剤学的評価および臨床適用	2000年
村松 博ほか	第12回日本医療薬学会年会	漢方薬配糖体成分の吸収におよぼす抗生物質併用投与の影響	2002年

研究推薦者・指導者氏名	推薦理由又は研究指導方法
渡辺 賢治 印	<p>本研究中の各薬剤の投与、採血および糞便の採取は、医師である渡辺の監督下において行う。すなわち、万一、被験者になんらかの副作用等が発症するなど、容体変化が認められれば、直ちに対応できる体制下で臨む。</p>
職業・学位	
慶應義塾大学医学部助教授・医学博士	