

施設紹介

東京大学大学院 薬学系研究科 医薬品情報学教室

澤田 康文

1. 研究室の概要

東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学教室は平成16年10月に、社会薬学関連の寄付講座として新設されました (<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/kyoumuk/S-guidance/Lab/joho.htm>)。昨年、私澤田康文が、九州大学から教授として着任し、教室を始動しました。

まず、研究室のメンバーを紹介しましょう(写真1)。設立からまだ1年にも満たない若い研究室ですが、今年度からは、私に加え、九州大学から大谷壽一助教授、東北大学から堀里子助手を招き、本格的に研究活動を開始しました。私の研究のバックボーンは、薬物動態学、生物薬剤学ですが、東京大学医学部附属病院で副薬剤部長として勤務した経験から、医療現場における薬に関する問題点も広く研究してきました。東大、九大と綿々と続けてきた研究をさらに発展させるとともに、薬学教育6年制などともなう薬学を取り巻く環境の変化にも柔軟に対応していきたいと考えています。大谷助教授、堀助手いずれも病院での臨床経験がありますし、大谷助教授はIT技術・薬物動態学、堀助手は分子生物薬剤学・薬物動態学にもそれぞれ精通しています。また、学術研究員として、三木晶子博士もスタッフに加わりました。三木博士は、大学教員を経て、開局薬局で実際に薬剤師として薬剤業務に従事したという貴重な経験の持ち主です。学生としては、6月現在、東京大学大学院薬学系研究科の修士課程学生1名、同薬学部の4年生2名が在籍しているほか、九大から社会人博士課程学生2名、博士課程学生1名、修士課程学生1名の指導委

託を受け、計7名が在籍しています。これらのスタッフ、メンバーの得意分野を活用して、有益な医薬品情報を発信していきたいと考えています。

それでは、医薬品情報学教室における研究テーマについて紹介したいと思います。当教室では、医薬品情報学をバックボーンとして、「医薬品ライフタイムマネジメント (drug lifetime management ; DLM)」を推進するための研究、教育などを行っています。医薬品ライフタイムマネジメントとは聞き慣れない言葉かとおもいますが、市販後の医薬品の「生涯 (Lifetime)」をケアするための一連のプロセスをいいます^{1)・4)}。

まず本講座設立の背景、必要性について述べます。特に、我々の「薬学、医薬品開発、薬剤師による薬剤業務」に関する基本理念をご理解頂きたいと思います。

薬害の発生や不十分な薬物治療、医薬品の市場からの撤退などは、大きな社会的損失です。こうした損失を回避するためには、上市後に医薬品が適正に使用されているかを監視する(医薬品適正使用とリスクマネジメント)とともに、新たな有害事象、使用法、使用上の注意を発見し、それらのメカニズムや対処法を提示する(育薬)必要があります(図1)²⁾。DLMの推進には、薬物動態・動力学・製剤学を基盤としたアプローチが有効です。DLMにより、薬害の抑制と薬物治療の適正化が可能となり、さらに製品寿命の延長、新たな創薬や剤形のニーズの掘り起こしなども期待されます(医薬品の製品寿命管理; プロダクトライフサイクルマネジメント)。一方で、新薬開発の費用は年々高騰しており、製薬企業の視点に立った場合、開発費



写真1 医薬品情報学教室のメンバー

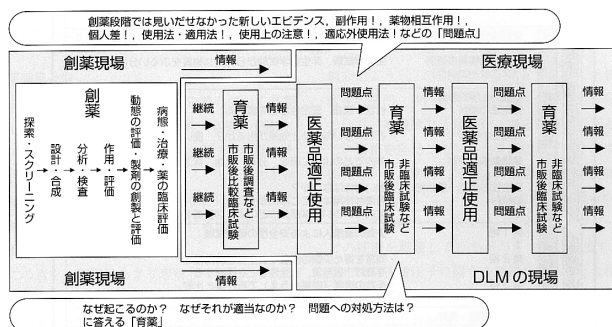


図1 ドラッグライフタイムマネジメント (DLM) における創薬・育薬と医薬品適正使用の概念図 (文献2より)

を安定して確保するためには上市後の製品寿命管理が重要性であるということが急速に認識されるようになってきました。DLMの推進は製品寿命管理にも直結するため、医療現場・製薬現場の研究者・技術者（薬剤師等）によるDLMへの期待もますます大きくなっており、本分野の基盤となる「医薬品情報の収集・構築・評価・提供システム」と「人材育成システム」の構築は焦眉の急です。

本講座の研究面の使命は、医療現場での医薬品適正使用・育薬研究分野と製薬現場での医薬品の製品寿命管理に関する研究分野を統合して、医薬品ライフタイムマネジメント（DLM）を推進するための「医薬品情報学」（Drug Informatics）を確立することにあります。また教育面においては、DLMにおいて指導的役割を果たすべき人材をPreceptorとして輩出するための体系的教育システムを構築することが重要な目的です。

具体的には、医薬品情報の1) 適正な収集、2) 薬物動態・動力学に基づく評価・解析、3) 種々危険因子（遺伝子多型、薬物相互作用、肝・腎疾患など）による薬物動態・作用変化の定量的予測、4) 最適な規格化/標準化/電子化、5) 医療現場に対する適切な提供、などを取り扱う医薬品情報学の学問体系を確立することを研究目標にしています。また、製薬企業における医薬品の製品寿命管理分野、並びに医療機関等における医薬品適正使用・育薬分野に従事する中堅的研究者・技術者あるいは薬剤師を対象に、DLMを指導的立場から推進できる人材を養成することを教育目標にしています。

本講座設立に対する社会的期待としては、医薬品情報学の研究の推進と、DLMを実施できる人材の育成により、製薬企業においては医薬品の製品寿命の延長や、優れた新薬創製のための研究開発費の確保、創薬とDLMの連携による医薬品開発の効率化などがあります。また、知識・技能・態度に研鑽を積んだ人材を介して、医薬品開発過程における医療現場と製薬現場との効率的な連携が可能となると思われます。最終的には、医薬品情報学の研究成果と輩出した人材が、医薬品産業の活性化・国際的競争力強化は言うに及ばず、薬害の防止や国民の薬物治療の質的向上に大きく貢献することになるでしょう。さらに、本テーマに深く関わる、情報関連産業、医療関連サービス産業などの発展にも寄与したいと考えてます。

私共の研究室は、東京大学キャンパスから徒歩5分ほどのオフィスビルに、教授室と第一研究室があり、ここでは医薬品情報の収集、評価、再構築、規格化・標準化、電子化などの、いわゆる実験を伴わない「ドライ」な研究が行われています。また、薬学部の建物内には、実験設備を備えた第2研究室があり、実験に基づいて医薬品情報のエビデンスを作り出す、いわゆる「ウェット」な研究を展開しています。

それでは、具体的な研究内容についてご紹介していきましょう。

2. 医薬品情報の収集、評価、解析、再構築、規格化・標準化、電子化、提供などに関する研究

薬剤には、情報が付加されてはじめて医薬品として使用可能になります。上市の段階では、必要最小限の情報は付加されていますが、必ずしも十分なものではありません。薬剤は、新たな剤形が開発されるまでは、上市後かわることはありませんが、情報は日々増加し、変化していきます。したがって、上市後の医薬品を正しく使い（医薬品適正使用）、そして育てていく（育薬）ためには、医薬品情報を収集し、評価、解析、再構築、規格化・標準化、電子化し、必要な形で医療現場や、場合によっては創薬現場に提供したり、フィードバックしていく必要があります。我々の研究室では、こうした医薬品情報の収集、評価、解析、再構築、規格化・標準化、電子化、提供を実践することはもちろん、それらのためのシステムを構築し運営するという研究を行っています。本稿では、これらの中から現在中心的に取り組んでいる3つのテーマについて、ご紹介したいと思います。

(1) 臨床事例を活用した実践的薬学教育研修システムの確立とその評価

私たちは、薬剤師の教育・研修を目的として、九州大学に在職中の2000年から、「薬剤師間情報交換・研修システム（アイフィス）」⁵⁾を構築・運用してきました。このシステムは、医療現場に勤務する薬剤師と大学との間での、緊密な情報交換を実現する薬剤師向けの会員制インターネット・コミュニティーサイトです（図2）。ここでは、登録薬剤師からインターネットを活用して「ヒヤリ・ハット」「処方チェック」など、実際の処方に根ざした教育的事例素材を投稿してもらいます。これは、私共の視点からは、医薬品情報素材の収集といえます。当研究室では、これに詳細な解説や解析を付加することで、教育用事例に加工して、全ての登録薬剤師にメールマガジンやWEBページを介して配信するというシステムです。メールマガジンの配信は、システム開始以来、毎週欠かさず行っています。本年5月末現在で、このシステムは全国に3,800名以上の会員を擁しており、会員アンケートでも、95%以上が「薬剤業務に役立つ」、80%以上が「配信された事例が医療機関で話題になる」と回答するなど、高い評価と反響を得ています。

(2) 薬物動態・動力学理論に基づくテーラーメイド・処方設計システムの開発

近年、科学的根拠（エビデンス）に基づく薬物治療（EBM；evidence-based medicine）や患者個別の薬物療法（テーラーメイド薬物療法）への関心が高まっています。

そのため昨今は、テーラーメイド薬物療法に必要な医薬品情報を構築するための基礎的研究や臨床研究が盛んに行われ、現在、テーラーメイド薬物療法のためのエビデンスは急速に蓄積しつつあります。しかし、それらのエビデンス(研究成果)を医療の現場に適用し、テーラーメイドの薬物治療(処方設計と処方チェック)を実現するためには、エビデンスを医薬品情報として医療現場「提供」するだけでは不十分です。このため、テーラーメイド医療の実現においては、この「基礎研究で得られた情報を医療現場へ還元し適用する」という過程がボトルネックとなっています。そこで私たちは、PK/PD 理論を応用し、処方設計や処方チェックの場面において、現在までに蓄積されたテーラーメイド薬物療法のエビデンスを最適な形で適用するための「テーラーメイド処方設計支援システム」を開発することを目的としています。例えば、腎障害時の投与設計の最適化、代謝阻害に基づく薬物相互作用を防ぐための投与設計の最適化、飲食物や健康食品、嗜好品との相互作用を回避するための投与設計の最適化、遺伝子多型を有する患者に対する投与設計の最適化などのための、モデル解析、コンピュータアルゴリズム・データベースの設計、そのプロトタイプ構築などを推進しています^{6)・10)}。

(3) 電子カルテのための処方設計支援システムの基盤技術の研究とコンポーネントの開発

医薬品の不適正な使用による健康被害及び経済・社会的損失を抑制し、有効・安全かつ経済的に優れた医療を実現するため、「科学的根拠に基づく処方設計支援・処方鑑査情報」に対するニーズが急速に高まっています。すなわち、電子カルテシステムなどの医療情報システムにおいて、処方チェック、処方設計支援の機能を充実させる必要があるのです。しかし、現在の処方チェックシステムの多くは、処方の内容を医療用添付文書と照合するシステムであり、内容的に「処方設計支援」システムとは呼べません。そこで私たちは、電子カルテに搭載するための処方設計支援システムのコンポーネントを設計するために、そのための基盤研究とプロトタイプ開発を試みています。まず、システムの基盤をなす「固有型薬品情報データベース」の研究開発です。医薬品情報のデータベースは、単に添付文書などを整理したものではなく、処方設計支援に必要な情報を網羅的に作成し、効率的に整理、検索、利用できるものでなくてはなりませんから、新たな視点から設計し直す必要があるのです。次に、これらデータと患者個々の処方・医療データに対して「薬物体内動態理論解析」を実施することによって種々問題に対応する処方チェックモジュールと、これを統合した処方設計支援システムのプロトタイプを構築することになります。もちろん、システムを有効に機能させるためには、処方オーダーリングにおける最適なマン・マシンインターフェースの設計も重要です。

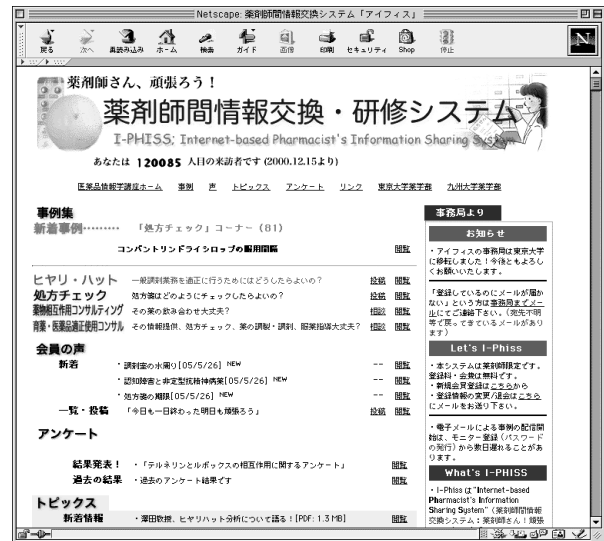


図2 薬剤師間情報交換・研修システム(アイフィス)の会員向けトップページ(登録薬剤師のみ閲覧可)

このためまず、処方チェックのパターン分析を行いました。これにより、実際の処方チェックのパターンとそのアルゴリズム、さらに処方チェックに必要なデータとそのフォーマットが明らかになりました^{11)・13)}。続いて、医療用添付文書及びその枠を超えたデータに基づいて処方チェックを行うためのアルゴリズムとデータベース構造の設計を行いました。また、一部の処方チェックアルゴリズムについて、それを実証するためのプロトタイプを試作しています。

3. 医薬品情報をつくりだすための研究

前章でご紹介しましたように、育薬や医薬品適正使用にかかわるエビデンスやシーズ、ニーズが文献や医療現場から収集され、それらは解析され、規格化・電子化されることによって洗練した医薬品情報となり、最適なインフラとフォーマットで、利用者に提供される、という医薬品情報のサイクルが存在します。しかし、場合によっては十分なエビデンスが存在しないなど、現存する医薬品情報では医療現場から収集されたシーズ、ニーズに答えられないこともしばしばです。そのような時、当研究室では、実験を行ってエビデンスを創出する、ということを行います。これは九州大学で私が行ってきた研究を継承するものですが、特に現在注力している二つのテーマについてご紹介しましょう。

(1) ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的評価

現在臨床で使用されている薬物のほとんどは、妊婦に投与した場合、胎児に対する安全性のデータはなく、安全性は保証されていません。そこで我々は、ヒト胎盤を活用し、さまざまな実験系における薬物の輸送実験を行うことで、

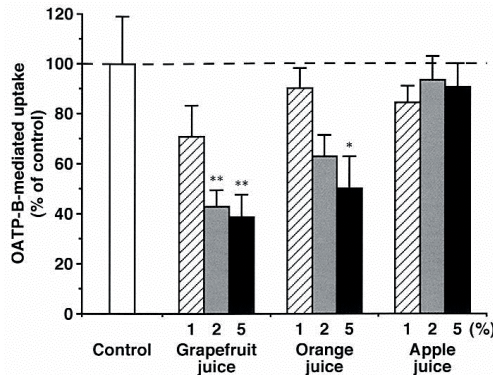
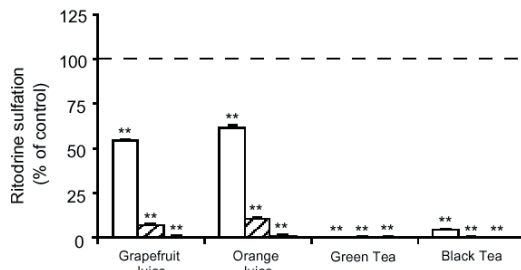


図3 OATP-Bを介したグリベンクラミドの輸送に対する1%, 2%及び5%グレープフルーツジュース、オレンジジュース及びアップルジュースの作用 (*; P < 0.05, **; P < 0.01) (文献 17 より)

(A) SULT1A1



(B) SULT1A3

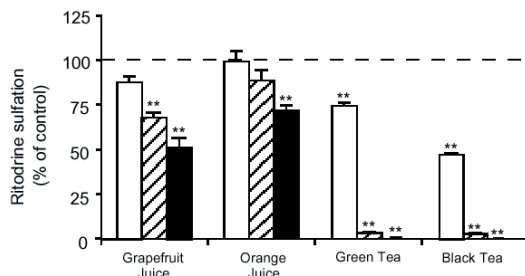


図4 SULTを介したリトドリンの硫酸抱合活性に対する1%, 5%及び10%グレープフルーツジュース、オレンジジュース、緑茶及び紅茶の阻害作用。(A) SULT1A1、(B) SULT1A3に対する阻害作用。 (**; P < 0.01) (文献 18 より)

薬物の胎児移行性を *in vitro* において効率的かつ定量的に推測するための方法論を構築し、それを評価することを目的とした研究を、九州大学在職中から継続して展開しています。これまでに、ヒト胎盤を用いた灌流実験の結果に、新たに構築した薬物動態学的モデルを適用することで、薬物の胎盤透過における素過程を定量的に評価できることを示してきました¹⁴⁾。

また、胎盤における薬物輸送担体の局在を確認したり¹⁵⁾、

胎盤トロホプラスト細胞の微絨毛膜（胎盤関門の母体血側に相当）及び基底膜（胎児血側に相当）を精製し膜小胞を調製し、それらを用いてさまざまな薬物の輸送特性を検討してきました¹⁶⁾。さらに現在では、薬物の輸送特性を明らかにするためのヒト胎盤由来トロホプラスト細胞の初代培養と合胞体化を目指しています。

(2) 薬物輸送担体や硫酸抱合代謝酵素の阻害を介した消化管における薬物間相互作用の検討

消化管は経口投与された薬物や飲食物に対する最初のバリアであり、そこでは、薬物代謝酵素としてCYP3Aやスルホトランスフェラーゼ (SULTs) などが、また薬物を排出方向に輸送する各種ABCトランスポーター (P-glycoprotein, MRP, BCRP等) や、吸収に寄与するトランスポーター (OATPs, PEPTs等) などが発現しています。九州大学においては、消化管における相互作用として、特にグレープフルーツと医薬品の相互作用による血中濃度の上昇という視点から研究を行ってきました。しかし近年では、グレープフルーツジュースの併用により薬物の血中濃度が低下する例や、ジュースがCYP以外のメカニズムを介して血中濃度を上昇させる可能性が指摘されるようになってきました。このため現在我々は、吸収方向に機能する薬物輸送担体であるOATPsに対するジュース成分の影響や、SULTsに対する飲食物の阻害作用について検討を進めています。近年では、グレープフルーツジュースがOATP-Bの機能を阻害することや、柑橘ジュースや茶飲料がSULTsを介したリトドリンの代謝を強力に阻害することなどを見出し、発表しています (図3、4)¹⁷⁻¹⁸⁾。

4. 地域薬剤師への教育、啓発活動

澤田は、九州大学在職中の1997年より、福岡市薬剤師会との共催で、教育用事例や処方例を豊富に取り入れた臨床薬学的スキル向上のためのセミナー「育薬セミナー」を毎月二回開催してきました。これは、全員参加型のセミナーで、地域の薬剤師が新薬に関する資料を収集し、まとめて発表する「クローズアップ新薬」コーナーのほか、前述のアイフィスでの事例をもとにしたヒヤリハット、処方チェックコーナー、育薬クイズなどのコーナーからなっています。その後、当教室への赴任に伴って、2004年度からは福岡のセミナーは継続しつつ、東京都文京区薬剤師会との共催により、東京においても同様のセミナーを新たに開始しました。福岡、東京いずれの会場も、毎回（合計月4回）150名以上の参加者を集め、大変好評をいただいています。出版物としては、業界誌に多くの連載記事を執筆する傍ら、薬剤師向けの書籍の執筆にも精力的に取り組んでいます¹²⁻¹⁴⁾。特に、医薬品情報の標準化を基盤として、教育用事例を豊富に取り入れた、処方チェックのための教科書「処方せんチェック虎の巻」を上梓しましたが、その出版

部数は発売後1年を待たずに20,000部以上(勤務薬剤師の8名に1名が購入した計算になる)に達するなど、高い支持をいただいています¹²⁾。

今後は、更に、地域医療施設(病院・診療所、開局薬局)、医師、歯科医師、薬剤師への新規情報コンテンツの提供と新規エビデンスの収集など薬・薬・医・学連携をもとに、地域医療における「医薬品情報室」としての積極的な役割を担っていきたいと考えております。

文献

- 1) 澤田康文. 「医薬品ライフタイムマネジメント」. *月刊薬事*. 46 : 2033-2037 (2004), 46 : 2223-2228 (2004), 46 : 2421-2425 (2004), 47 : 127-132 (2005), 47 : 301-306 (2005), 47 : 471-476 (2005), 47 : 889-8940 (2005), 47 : 1057-1062 (2005) (以下連載中)
- 2) 澤田康文. 「医薬品ライフタイムマネジメントとは何か?」、特集:薬学研究. *学術月報* 2004 ; 57 : 66-70.
- 3) 澤田康文. 「医薬品ライフタイムマネジメントとは」. *Capsule* 2004 ; 76 : 22-23.
- 4) 澤田康文. 「医薬品情報と処方設計コンサルタント」. *薬剤師生涯教育テキスト*. 平成16年度薬局・病院薬剤師指導研修会より, (財)日本薬剤師研修センター, 2004.
- 5) 大谷壽一, 松田真実, 掛樋麻里, 森千江子, 正岡民次, 澤田康文. インターネットを用いた薬剤師間情報交換・研修システムの構築と運用(1). *薬学雑誌* 2002 ; 122 : 185-192.
- 6) H. Ohtani, Y. Kinoshita, Y. Nagasaki, H. Sata, A. Miki, M. Tsujimoto and Y. Sawada, Fundamental studies for a computer-aided system to optimize drug dosage regimens in patients with renal dysfunction, submitted
- 7) 戸井亜由美, 辻本雅之, 大谷壽一, 澤田康文. イトラコナゾール療法終了後のトリアゾラム服用開始可能時期に関する薬物動態学的解析, 日本薬学会第125年会講演要旨集(東京, 2005)
- 8) 井上沙織, 辻本雅之, 大谷壽一, 澤田康文. TS-1 からフルオロウラシル製剤への切り替えにおける休薬期間設定のための薬物動態学的モデルの構築, 第14回日本医療薬学会年会, 講演要旨集(千葉, 2004)
- 9) Y. Murakami, T. Tanaka, H. Murakami, M. Tsujimoto, H. Ohtani and Y. Sawada Pharmacokinetic modeling of the interaction between St John's wort and cyclosporin A, submitted
- 10) 特許「処方設計支援システム」, 発明者 澤田康文, 大谷壽一, 特願2002-66966, 特開2003-271740
- 11) 澤田康文監修・執筆, *その薬を出す前に「処方せんチェック」* 虎の巻. 日経BP社, 2003.
- 12) 澤田康文著. *処方せん鑑査疑義照会実践トレーニング*. 南山堂, 2004.
- 13) 澤田康文監修. *処方せんチェック・ヒヤリハット事例解析第1集. 調剤事故防止のためのヒント100*. じほう, 2004.
- 14) 新宅恭平, 有馬由佳, 辻本雅之, 永田秀昭, 佐藤昌司, 月森清巳, 中野仁雄, 大谷壽一, 澤田康文. ヒト胎盤灌流法を用いた非ステロイド性消炎鎮痛剤の胎盤透過性の検討. 第19回日本薬物動態学会年会. 講演要旨集(金沢, 2004)
- 15) M. Nagashige, F. Ushigome, N. Koyabu, K. Hirata, M. Kawabuchi, T. Hirakawa, S. Satoh, K. Tsukimori, H. Nakano, T. Uchiumi, M. Kuwano, H. Ohtani, Y. Sawada, Basal membrane localization of MRP1 in human placental trophoblast. *Placenta* 24, 951-958 (2003)
- 16) F. Ushigome, N. Koyabu, S. Satoh, K. Tsukimori, H. Nakano, T. Nakamura, T. Uchiumi, M. Kuwano, H. Ohtani, Y. Sawada, Kinetic analysis of P-glycoprotein-mediated transport by using normal human placental brush-border membrane vesicles. *Pharm. Res.* 20, 38-44 (2003)
- 17) H. Satoh, F. Yamashita, M. Tsujimoto, H. Murakami, N. Koyabu, H. Ohtani and Y. Sawada, Citrus juices inhibit the function of human organic anion transporting polypeptide OATP-B. *Drug Metab. Dispos.*, 33: 518-523 (2005)
- 18) H. Nishimuta, M. Tsujimoto, K. Ogura, A. Hiratsuka, H. Ohtani and Y. Sawada, Inhibitory effects of various beverages on ritodrine sulfation by recombinant human sulfotransferase isoforms SULT1A1 and SULT1A3, *Pharm. Res.* in press