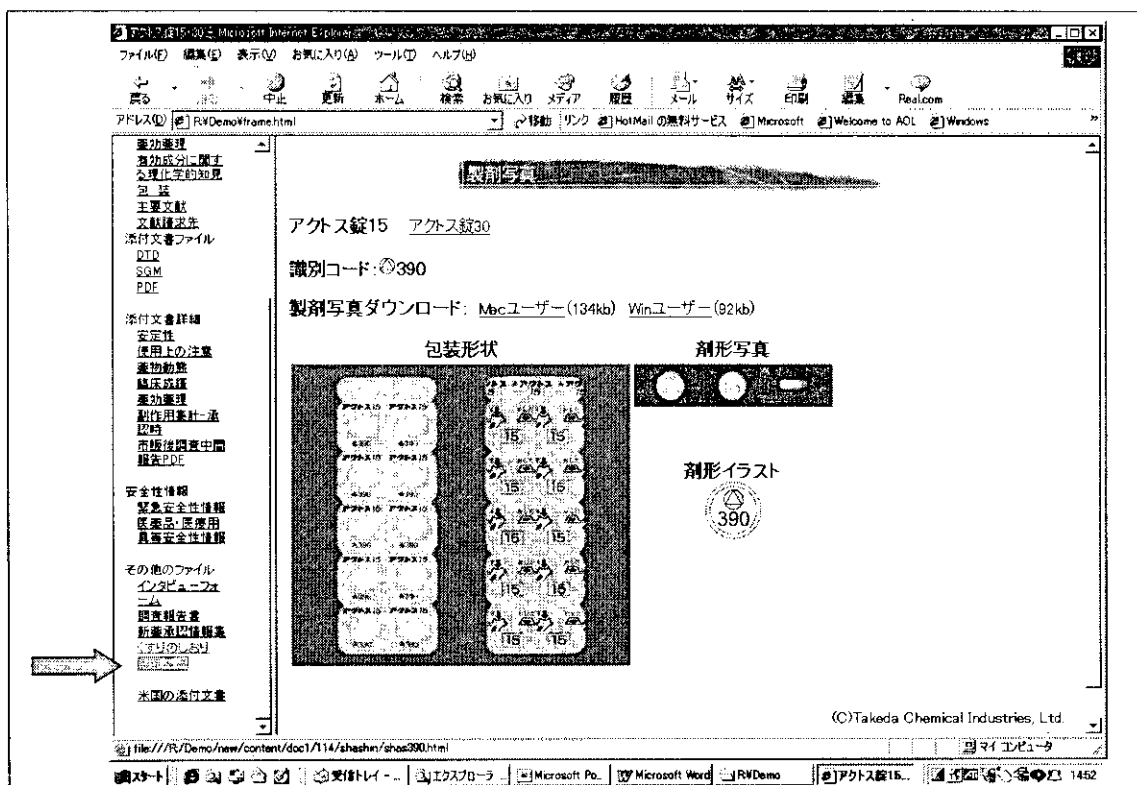


その他のファイル(くすりのしおり-患者向け薬の説明書)

患者用の薬の説明書として、日本RAD-AR協議会の書式で作成されている、「くすりのしおり」も取り込んだ。

本情報も、添付文書情報とリンクすることで、より多くの場面で利用できると考えられる。



その他のファイル（製剤写真）

製剤写真を取り込んだ例を示す。

最近では医薬分業が進み、処方医が薬剤そのものを手にする機会が少ないため、このような情報は特に医師にとって有用と考えられる。

添付文書の構造化に関する研究

分担研究者： 上田慶二（東京都多摩老人医療センター 名誉院長）

研究協力者： 飯野四郎（聖マリアンナ医科大学教授）

出月康夫（東京大学名誉教授）

中村陽子（財団法人 日本医薬情報センター 部長）

林 昌洋（国家公務員共済組合虎の門病院薬剤部長）

半田 修（住友製薬（株）医薬情報部長）

堀美智子（株式会社 エス・アイ・シー 取締役）

吉澤潤治（萬有製薬（株）臨床医薬情報部長）

研究要旨

医療従事者に提供されている医薬品情報の効率的な伝達方法について研究した。医薬品情報の基本となる医薬品添付文書について、それぞれの記載方法の問題点を検討するとともに、多忙な医療従事者が短時間に医薬品の重要な情報を入手出来るようにハイライトなどを設ける案を検討し、また医薬品の情報全体を体系化し、階層化してインターネットなどにより提供する可能性について各関係団体の意見を聴取して検討した。

キーワード： 医薬品情報、添付文書、情報の階層化

A. 研究目的

近年医療関係者に対する医薬品情報の絶対量は年々増加しており、また情報源も散在する傾向がみとめられる。しかし医薬品が安全に有効に使用されるためには、これらの医薬品に関する情報が医療関係者に確実かつ効率的に提供出来る体制の速やかな整備が求められている。多忙な医療関係者に詳細な医薬品情報を比較的短時間に理解しうるよう的確に伝達するという矛盾する命題を解決する手段を得るには、情報を“階層化”し、またその一部にはインターネットなどの IT を応用することが必要

であると考えられる。

本研究班においては、医薬品の添付文書などの医薬品情報を階層化するための手段とその具体的な方法を検討することとした。

B. 研究方法

厚生科学研究「添付文書等による医療用医薬品に関する研究（主任研究者 慶應義塾大学薬剤部長 谷川原祐介教授）の研究班において、医療用医薬品情報の種々の項目について情報伝達の問題点と指針を検討した。さらにそれらの研究結果をふまえて研究班以外の関係者と

の研究会を開催して検討を行った。その際研究班以外の医療関係者として、日本医師会、日本薬剤師会、日本病院薬剤師会、日本製薬工業協会、ならびに日本製薬団体連合会などの医療関係団体の代表より意見を聴取し、検討した。

C. 研究結果

1. 分担研究者による研究結果の分析

1) 分担研究1「体内薬物動態に関する情報提供の在り方」

研究者 奥村勝彦(神戸大学医学部附属病院薬剤部 教授)

添付文書の薬物動態に関する記載項目の調査を行った。また神戸大学医学部附属病院薬剤部DI室への医療関係者よりの問い合わせ内容の調査と添付文書の記載内容との比較調査を実施した。問い合わせの内容としては、薬剤変更や剤形変更に伴う用量設定、TDM対象の有無、透析の影響、食事の影響などが多かった。添付文書の内容との比較により必要としている情報とはほぼ一致していることが判明したが、承認の古い薬剤については記載が少ない傾向がみられた。さらにインタビューフォームにおける情報の検討を行ったが、インタビューフォームにはより詳細な記載があるので、今後インタビューフォームなどの情報の統合する可能性についても検討することとした。

2) 分担研究2「薬物相互作用に関する情報提供の在り方」

研究者 森田邦彦(慶應義塾大学病院薬剤部助教授)

「相互作用」の記述内容の現状と問題点の把握を行った。その結果、添付文書の記載上「禁忌」と「併用注意」の根拠の違いが読み取れる表現を用いてエビデンスを記載すべきであると考えられた。「併用注意」には具体的な対処法、例えば、どの程度減量するべきであるとかなどを具体的に示すことが必要であると考えられた。

また、原著論文での使用量が国内使用用量と乖離する場合には、重篤度の高いケースの記載にとどめることが得策であろう。さらに体内動態面で有意でない場合は記載を削除することが望ましく、これらの詳細データは階層化情報に記載することが望ましいと考えられた。

3) 分担研究3「薬効薬理に関する情報提供の在り方」

研究者 小滝 一(東京大学医科学研究所薬剤部長)

添付文書の「薬効薬理」の記載において薬物の特性等の情報が十分に盛り込まれている例や薬物の特性が分かりにくい例の検討を行った。その成績に基づき記載が望まれる項目とその記載方法を定めた。それらは、(1)原則としてヒトのデータを示すこと、その際、健常人と患者の区別を明らかにすること、(2)作用機序を最初に記載すること、(3)薬理作用強度のスペクトルなどにより同種同効薬との比較を示すこと、(4)薬理作用が標的以外の臓器に及ぼす影響についても示すこと、(5)薬理作用が一目で分かるような項目タイトルの付け方に配慮すること、(6)細かいデータの羅列にならないように留意することなどである。今後検討すべき項目として、「薬効薬理」の項の望ましい記載内容の指針の作成、副作用情報の整理や引用文献としての「社内資料」の取り扱いについてなどがあげられる。

4) 分担研究4「特殊な集団に関する情報提供の在り方」

研究者 上田志朗(千葉大学大学院薬学研究科教授)

「肝臓に関する注意喚起」の医薬品添付文書における記載の部位調査を行ったが、それらは「警告」、「原則禁忌」、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、ならびに「重大な副作用」などの項目に分散して記載されていることが判明した。また肝臓における医薬品の代謝に関して重要な位置を占めるCYP分子種の記載

の状況を調査したが、添付文書への反映は少ないことが判った。またこれらの CYP 分子種の記載位置を調査したが、それらは「相互作用」の冒頭、「代謝」、「相互作用の機序、危険因子」などであった。また CYP の記載、内容等についてデータベースを作成した。

5) 分担研究 5 「臨床成績に関する情報提供の在り方」-添付文書における毒性の記載に関する考察-

研究者 渡辺 亨(国立がんセンター内科医長)

抗がん剤などでは毒性が過剰に強調されているが、それは Benefit/Risk balance の上から好ましくないので改めるべきである。医療用医薬品の毒性については、有害事象として統一した方式により記載すべきであり、毒性の種類、重症度、頻度、出現時期、回復時期、回復可能性、発現時の対応法などが判るように記載すべきである。また毒性記載様式の統一を図り、ICH の定義や NCI 方式を採用すべきである。

2. 医療情報の階層化に関する研究

前記医療団体代表者との討論において以下の結果が得られた。

1) 添付文書の問題点の検討

医療用医薬品の安全性を確保するためには医療関係者が添付文書を熟読することが必須であるが、製造物責任法の施行以来添付文書に多くの情報が詰め込まれ、読み辛くなっていることが問題視された。添付文書の記載は平板でなく、強弱をつけて読みやすくすることが必要であるとされた。

2) 添付文書にハイライトをつける可能性について

添付文書の重要な点を浮き彫りにして、忙しい医療従事者に徹底をはかる一つの手段として、重要な点を 1 分程度で読める位にまとめて「ハイライト」とする案について検討した。大勢の意見として「ハイライト」は賛同を得られ、

今後推進すべき方策であると考えられた。ハイライトの実例として米国 FDA の例(カプトプリル)と谷川原主任研究者の CD-ROM による例が検討された。

しかし、ハイライトに盛られる内容には限界があるので、添付文書をハイライトのみとすることには反対意見が多く、ハイライト以外の内容も末尾につけることが条件と考えられた。その場合スペースが限られる場合には活字の大きさが小さくなる可能性も考えられるとされた。

3) 医療情報提供の階層化について

多くの医薬品に関する医療情報を体系的に提供する手段として「階層化」が討議された。階層化の例として、主任研究者である谷川原教授作成の CD-ROM による情報の階層化について議論された。将来の方向としてこの例の如くインターネットによる情報の提供が必要であるとされた。その際、医薬品機構の「医薬品情報提供ホームページ」などの窓口を介して詳細情報に到達することが望ましいとされた。また情報のメンテナンスについても討議された。

4) 情報の記載方法などについて

情報の記載法の例として、副作用の記載法についても工夫が必要であることが討議された。すなわち問題となる副作用の発生機序が薬理作用によるのか、アレルギー反応によるのか、あるいは CYP が関与するのか判るような記載が必要であるとされた。

薬物相互作用についても現象の羅列でなく体系付けられた記載が望ましいとされた。

D. 考察

医療従事者が医薬品の使用に当たり安全性を期するためには、的確な医薬品の情報を取得することが必須である。しかし近年医薬品情報の量が急増するとともに、情報の伝達手段が分散されているため、現在医療従事者が適切な情報を必要な時期に取得しているとは考えられ

ない。この問題を解決するため、医薬品情報の基本となる添付文書を中心に検討した。

本年度は第一年目であるため十分な結論は得られていないが、添付文書の問題点やその解決法の方向は明らかにされた。今後さらに検討を加えて、医薬品情報の提供のあり方について有益な回答を得ることが出来ると考えられる。

E. 結論

情報量の急増と情報源の散在の問題を解決し、十分な情報を迅速、かつ確実に医療従事者に伝達するには、情報の内容、その記載法と伝達手段を検討する必要がある。そのためには基本的な情報である添付文書については、ハイライトを設けるとともに、医薬品情報全体の提供のあり方については、その階層化を図り、インターネットなどのITの手段を用いることが必要であると結論された。

F. 健康危険情報

該当する事項はなかった。

G. 研究発表

該当する発表はなかった。

体内薬物動態に関する情報提供の在り方

分担研究者： 奥村 勝彦（神戸大学医学部附属病院 教授・薬剤部長）

研究要旨

医療関係者にとって活用しやすい医療用医薬品の添付文書情報体系の構築する研究の一環として、薬物動態に関する情報提供の在り方を見直す。本年度は、薬物動態情報に関する添付文書の記載内容について、特定薬剤治療管理料の算定対象薬（TDM 対象薬）を中心とした調査を行なった。その結果、添付文書【薬物動態】に記載されている項目には不統一化が見られ、また TDM 対象薬の有無による違いはなかった。一方、インタビューフォームにおける記載内容は、添付文書よりも充実しており、医療関係者にとって、利用価値が高いと考えられた。以上から、今後、添付文書情報体系の改訂を目指した具体的な指針を作成する必要性が示唆された。

キーワード： 添付文書、薬物動態、情報提供、TDM 対象薬、
インタビューフォーム

A. 研究目的

医療用医薬品の添付文書記載事項は、厚生省薬務局長通知（下記参照）により、おおよそ規定されている。しかしながら、薬効群および薬物ごとで記載情報量が大きく異なるという現状をふまえ、医療関係者にとって活用しやすい、系統的な添付文書情報を新たに構築する研究の一環として、薬物動態に関する情報提供の在り方を見直す。本年度は、特定薬剤治療管理料の算定対象となっている薬物（TDM 対象薬）を中心に、添付文書【薬物動態】記載情報の調査を行った。

☆厚生省薬務局長通知（H9.4.25、薬発第 606 号）：

12. 薬物動態

- (1) ヒトでの吸収、分布、代謝及び排泄に関するデータを記載すること。
- (2) ヒトでの吸収、分布、代謝及び排泄に関するデータが得られないものについては、これを補足するために本項に動物実験の結果を記載すること。
- (3) データの根拠がある場合には、腎機能、

肝機能等の程度に応じた投与量、投与間隔の解説を記載し、慎重投与等の対象患者の記載の後に「薬物動態の項参照」と記載すること。

B. 研究方法

平成 13 年 1 月～12 月の一年間に、医療関係者から当院薬剤部薬品情報室に問い合わせのあった薬物動態情報に関する質問内容（計 68 件）を調査した。次に、TDM 対象薬（ジギタリス製剤、テオフィリン製剤、不整脈用剤、抗てんかん剤、免疫抑制剤、アミノグリコシド系抗生物質等）（計 67 枚）について、添付文書【薬物動態】の記載内容を調査した。また、免疫抑制剤＋抗生物質について、TDM 対象薬（計 13 枚）と TDM 対象外薬（計 14 枚）とを比較した。さらに、テオフィリン製剤（計 7 枚）について、インタビューフォーム【薬物動態】の記載内容との比較も行った。なお、添付文書及びインタビューフォームは、いずれも平成 13 年 12 月現在で、改訂新版のものを用了。

C. 研究結果

医療関係者が必要とする薬物動態情報は、薬剤・剤形変更に伴う用量設定 (35% (24/68))、TDM 対象の有無 (16% (10/68))、透析の影響 (13% (9/68))、食事の影響 (12% (8/68))、生体内半減期 ($t_{1/2}$) 及び腎障害時の薬物動態 (6% (4/68))、組織移行性 (4% (3/68)) の順に多かった。

添付文書【薬物動態】に記載された項目は、総合的には医療関係者が必要とする薬物動態情報と合致した。しかしながら、TDM 対象薬であっても、添付文書【薬物動態】の記載が過半数

を越える項目はわずか 7 つであり、4 つのパラメータ (最高血中濃度到達時間 (t_{max}) (73% (49/67))、最高血中濃度 (C_{max}) 及び $t_{1/2}$ (70% (47/67))、血中濃度下面積 (AUC) (42% (28/67))) と、排泄 (73% (49 枚/計 67 枚))、代謝 (57% (38/67)) 有効血中濃度 (48% (32/67)) であった (表 1、2)。また、【使用上の注意】の項にて、薬物血中濃度モニタリングを推奨していた添付文書は、わずか 31% しかなく、添付文書【薬物動態】での有効血中濃度の記載も 48% であった (表 3)。

表 1. TDM 対象薬における添付文書【薬物動態】記載頻度その 1：血中濃度

分類項目	添付文書 調査枚数	血中濃度								
		グラフ	AUC	tmax	Cmax	Cmin	T1/2	Vd	CL	その他
ジギタリス製剤	5	1		2	2	1	1			
テオフィリン製剤	7	5	6	5	5	2	3	1	1	5
不整脈用剤	14	5	3	8	6		13	4	3	3
ハロペリドールなど	3			2	2		3			
リチウム製剤	1		1	1	1		1			
抗てんかん剤	22	13	9	19	17		18	4	5	3
サリチル酸系製剤	1									
メトレキサート	1			1	1					1
免疫抑制剤	6	4	5	5	6	1	1	1	1	4
抗生物質	7	5	4	5	7	3	7	3	3	
total	67	33	28	48	47	7	47	13	13	16
(%)	(100)	(49)	(42)	(72)	(70)	(10)	(70)	(19)	(19)	(24)

表 2. TDM 対象薬における添付文書【薬物動態】記載頻度その 2：吸収、分布など

分類項目	添付文書 調査枚数	食事	吸収	分布	代謝	排泄	蛋白結合率	病態時	高齢者
ジギタリス製剤	5		1		1	2	1	1	
テオフィリン製剤	7	2	3		5	4			
不整脈用剤	14		1	9	8	12	5	8	1
ハロペリドールなど	3		2		3	3	3		
リチウム製剤	1			1		1			
抗てんかん剤	22	5	1	4	9	14	10	3	1
サリチル酸系製剤	1								
メトレキサート	1					1			
免疫抑制剤	6	1	1	2	6	5	1	1	
抗生物質	7			7	6	7	5	6	1
total	67	8	9	23	38	49	25	19	3
(%)	(100)	(12)	(13)	(34)	(57)	(73)	(37)	(28)	(5)

表 3. TDM 対象薬における添付文書【薬物動態】記載頻度その 3：TDM 関連

分類項目	添付文書 調査枚数	TDMの推奨	有効血中濃度	うち引用文献の 記載があるもの
ジギタリス製剤	5			
テオフィリン製剤	7	7	4	2/4
不整脈用剤	14		7	4/7
ハロペリドールなど	3			
リチウム製剤	1	1	1	0/1
抗てんかん剤	22	2	11	6/11
サリチル酸系製剤	1			
メトレキサート	1	1	1	0/1
免疫抑制剤	6	6	2	0/2
抗生物質	7	4	6	0/6
total	67	21	32	12/32
(%)	(100)	(31)	(48)	(38)

また、免疫抑制剤+抗生物質の添付文書【薬物動態】記載内容について、TDM対象薬とTDM対象外薬で比較した結果、差は認められなかった（図1）。

一方、インタビューフォーム【薬物動態】の記載内容について、テオフィリン製剤を対象に調査した結果、3つのパラメータ（ $t_{1/2}$ 、分布容積（Vd）、クリアランス（CL））と、吸収、分布、代謝、排泄、蛋白結合率、病態時の項目については、ほぼ100%記載されており、内容が充実していた（表4）。

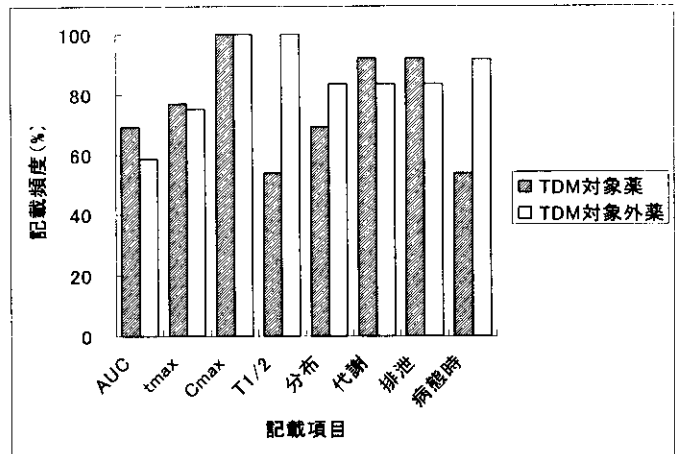


図1. 添付文書【薬物動態】の主要記載項目及び頻度に関するTDM対象薬とTDM対象外薬との比較（免疫抑制剤+抗生物質）

表4. 【薬物動態】記載項目に関する添付文書とインタビューフォームとの比較（テオフィリン製剤） ■：共に記載、□：インタビューフォームのみ記載。

商品名	薬物動態										食事	吸収	分布	代謝	排泄	蛋白結合率	透析	
	グラフ	AUC	tmax	Cmax	Cmin	T1/2	Vd	CL	その他									
テオロング	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
テオドールG	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
テオドール	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ユニフィル	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
テオコリン	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ネオフィリン未	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ネオフィリン注	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

下記に、添付文書およびインタビューフォームの【薬物動態】に記載された項目を総合的に列挙した。インタビューフォームでは、添付文書に比べ、下線項目が多くなっていたが、大差はなかった。

☆添付文書【薬物動態】記載項目：

1. 血中濃度

- 経時変化、
- 血中濃度下面積（AUC）、
- 最高血中濃度到達時間（ t_{max} ）、
- 最高血中濃度（ C_{max} ）、
- 最低血中濃度、
- 平均血中濃度、
- 生体内半減期（ $t_{1/2}$ ）、

- 分布容積、
- クリアランス、
- 蛋白結合率、
- その他

2. 吸収
3. 分布
4. 代謝
5. 排泄
6. 病態時（腎障害患者、透析除去率など）
7. 高齢者
8. 有効血中濃度

☆インタビューフォーム【薬物動態】記載項目：

1. 血中濃度

経時変化、
血中濃度下面積 (AUC)、
最高血中濃度到達時間 (t_{max})、
最高血中濃度 (C_{max})、
最低血中濃度、
平均血中濃度、
吸収速度定数、
消失速度定数、
生体内半減期 ($t_{1/2}$)、
分布容積、
クリアランス、
蛋白結合率、
その他

2. 作用発現時間、作用持続時間
3. 吸収
4. 分布
5. 代謝
6. 排泄
7. 病態時 (腎障害患者、透析除去率など)
8. 高齢者
9. 有効血中濃度

D. 考察

添付文書【薬物動態】の項目は、医療関係者が必要とする薬物動態情報と合致したが、その記載頻度は低く、また記載項目及び頻度は、TDM 対象の有無に関わらずほぼ同一であった (表 1、表 2、図 1)。厚生省薬務局安全課長通知 (下記参照) によると、TDM 対象薬では、TDM 対象外薬に比べ、より薬物動態情報を充実するように記されている。しかしながら、TDM 対象薬にもかかわらず、薬物血中濃度モニタリングの推奨、或いは有効血中濃度、の記載がされていたのは、半数未満であった。また、有効血中濃度に引用文献が記載されていたのは、38%程度であり、根拠に基づいた濃度域が記載されているかについては疑問が残った (表 3)。さらに、添付文書中に【薬物動態】の項目自身が欠落しているものが存在する点を含めると、添付文書による情報の提供の在り方に関する見直しが、急務であると考えられた。

☆厚生省薬務局安全課長通知 (H9.4.25、
薬安第 59 号) :

11. 「薬物動態」について

(1)対象の健康人・患者の区分を記載し、

必要があれば、患者の状態についても付記すること。

(2)TDMが必要とされる医薬品の場合は TDMを充足するために血中薬物濃度、主要な消失経路及び薬物代謝等に関する重要なパラメータを記載すること。

(3)薬物間等の相互作用を防止するために併用される可能性の高い医薬品やアルコール等から優先的に記載し、その程度が定量的に判断できるように症状や血中濃度の増減等の程度を数量的に記載すること。

(4)他剤との比較を記載する場合には、十分な客観性のある比較データがあり、かつ、その対照医薬品が原則として常用医薬品である場合にのみ記載できるものであり、その対照医薬品は一般的名称を記載すること。

一方、インタビューフォーム【薬物動態】の記載項目及び頻度は、添付文書【薬物動態】よりも高く、また薬物毎で大差がないことから、医療関係者にとって、利用価値が高いと考えられた (表 4)。とは言うものの、インタビューフォームを最大限に利用しても、医師からの問い合わせに迅速に対応出来ないことも経験している。つまり、薬物動態情報は、対象・試験方法などを正確かつに客観的に把握しないと、誤った解釈をしてしまう場合がある。そこで、情報の根拠となる引用文献を迅速に閲覧できる環境の整備、例えば、添付文書の電子化に合わせて、引用文献の掲載もしくはリンクの必要性が示唆された。

以上より、医療関係者にとって活用しやすい情報源として、添付文書【薬物動態】記載内容は不十分であり、今後、上記の点を含めた、具体的な改善指針を作成する必要性が示唆された。

E. 結論

医療用医薬品の添付文書情報体系を新たに構築する目的で、薬物動態の情報提供の在り方について検討した結果、医療関係者の必要とする情報と乖離が認められたことから、具体的な指針を作成する必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsubayashi T, Sakaeda T, Kita T, Nara M, Funasaka Y, Ichihashi M, Fujita T, Kamiyama F, Yamamoto A, Nordlund JJ, Kaneko M, Iida A, Hirai M, Okumura K., Pharmaceutical and clinical assessment of hydroquinone ointment prepared by extemporaneous nonsterile compounding. *Biol Pharm Bull.* 2002 Jan;25(1):92-6.
- 2) Aoyama N, Shirasaka D, Okumura K., [Progress of tailor-made treatment of peptic ulcer] *Nippon Rinsho.* 2002 Jan;60(1):174-81. Review. Japanese.
- 3) Makimoto H, Sakaeda T, Nishiguchi K, Kita T, Sakai T, Komada F, Okumura K., Beta2-adrenergic receptor genotype-related changes in cAMP levels in peripheral blood mononuclear cells after multiple-dose oral procaterol. *Pharm Res.* 2001 Dec;18(12):1651-4.
- 4) Nakamura T, Sakaeda T, Ohmoto N, Tamura T, Aoyama N, Shirakawa T, Kamigaki T, Nakamura T, Kim KI, Kim SR, Kuroda Y, Matsuo M, Kasuga M, Okumura K., Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction for MDR1, MRP1, MRP2, and CYP3A-mRNA Levels in Caco-2 Cell Lines, Human Duodenal Enterocytes, Normal Colorectal Tissues, and Colorectal Adenocarcinomas. *Drug Metab Dispos.* 2002 Jan 1;30(1):4-6.
- 5) Sakaeda T, Nakamura T, Horinouchi M, Kakumoto M, Ohmoto N, Sakai T, Morita Y, Tamura T, Aoyama N, Hirai M, Kasuga M, Okumura K., MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects. *Pharm Res.* 2001 Oct;18(10):1400-4.
- 6) Kita T, Sakaeda T, Adachi S, Sakai T, Aoyama N, Hatanaka H, Kasuga M, Okumura K., N-Acetyltransferase 2 genotype correlates with sulfasarazine pharmacokinetics after multiple dosing in healthy Japanese subjects. *Biol Pharm Bull.* 2001 Oct;24(10):1176-80.
- 7) Iida N, Takara K, Ohmoto N, Nakamura T, Kimura T, Wada A, Hirai M, Sakaeda T, Okumura K., Reversal effects of antifungal drugs on multidrug resistance in MDR1-overexpressing HeLa cells. *Biol Pharm Bull.* 2001 Sep;24(9):1032-6.
- 8) Sakaeda T, Okamura N, Nagata S, Yagami T, Horinouchi M, Okumura K., Yamashita F, Hashida M., Molecular and pharmacokinetic properties of 222 commercially available oral drugs in humans. *Biol Pharm Bull.* 2001 Aug;24(8):935-40.
- 9) Tanigawara Y, Kita T, Hirono M, Sakaeda T, Komada F, Okumura K., Identification of N-acetyltransferase 2 and CYP2C19 genotypes for hair, buccal cell swabs, or fingernails compared with blood. *Ther Drug Monit.* 2001 Aug;23(4):341-6.
- 10) Sakai T, Aoyama N, Kita T, Sakaeda T, Nishiguchi K, Nishitora Y, Hohda T, Sirasaka D, Tamura T, Tanigawara Y, Kasuga M, Okumura K., CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. *Pharm Res.* 2001 Jun;18(6):721-7.
- 11) Kita T, Tanigawara Y, Aoyama N, Hohda T, Saijoh Y, Komada F, Sakaeda T, Okumura K., Sakai T, Kasuga M., CYP2C19 genotype related effect of omeprazole on intragastric pH and antimicrobial stability. *Pharm Res.* 2001 May;18(5):615-21.
- 12) Nakamura T, Kakumoto M, Sakaeda T, Nagahiro K, Ohmichi R, Yamashita K, Nishiguchi K, Hirai M, Okumura K., Effect of serum triglyceride concentration on the fluctuation of whole

blood concentration of cyclosporin A in patients. Biol Pharm Bull. 2001 Jun;24(6):683-7.

- 13) Kita T, Tanigawara Y, Chikazawa S, Hatanaka H, Sakaeda T, Komada F, Iwakawa S, Okumura K., N-Acetyltransferase2 genotype correlated with isoniazid acetylation in Japanese tuberculous patients. Biol Pharm Bull. 2001 May;24(5):544-9.
- 14) Fujimoto H, Tanaka Y, Liu ZJ, Yagita H, Okumura K. Kosugi A, Morinobu A, Umehara H, Yamamura H, Minami Y., Down-regulation of alpha6 integrin, an anti-oncogene product, by functional cooperation of H-Ras and c-Myc. Genes Cells. 2001 Apr;6(4):337-43.
- 15) Nakamura T, Kakumoto M, Yamashita K, Takara K, Tanigawara Y, Sakaeda T, Okumura K., Factors influencing the prediction of steady state concentrations of digoxin. Biol Pharm Bull. 2001 Apr;24(4):403-8.

2. 学会発表

- 1) 前原大輔, 胡本千穂, 大本暢子, 角本幹夫, 中村任, 喜多知子, 松林照久, 西庄京子, 柴田敏之, 奥村勝彦: 高齢者におけるバンコマイシン投与後の最高血清中濃度と有効濃度域との乖離, 第23回日本病院薬剤師会近畿学術大会, 神戸, 2002年1月.
- 2) 胡本千穂, 喜多知子, 柴田敏之, 奥村勝彦, 李宗子, 高橋京子, 木下承皓, 近藤信一, 西庄京子, 横山直樹, 尹聖哲, 西村善博, 荒川創一, 守殿貞夫: 高齢者におけるバンコマイシン投与後の最高血清中濃度と有効濃度域との乖離~EBMの欠如と過量投与の誘因~, 第17回日本環境感染学会総会, 大阪, 2002年2月.
- 3) 胡本千穂, 前原大輔, 大本暢子, 角本幹夫, 伏見康子, 熊岡穰, 中村任, 喜多知子, 松林照久, 西庄京子, 柴田敏之, 奥村勝彦: 高齢者への塩酸バンコマイシン投与におけるEBMの欠如と過量投与の誘因~最高血清中濃度と有効濃度域との乖離~, 日本薬学会第122年会, 千葉, 2002年3月.

H. 知的所有権の取得状況

- 1.特許取得
該当なし
- 2.実用新案登録
該当なし
- 3.その他
該当なし

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
平成 13 年度 分担研究報告書

薬物相互作用に関する情報提供の在り方

分担研究者： 森田 邦彦（慶應義塾大学病院薬剤部 助教授）
研究協力者： 椎名 宏吉（慶應義塾大学病院薬剤部）
山崎 静香（慶應義塾大学病院薬剤部）

研究要旨

添付文書における相互作用の記述内容等の現状の問題点について、特に抗真菌剤イトラコナゾールおよび H₂ 受容体拮抗剤シメチジンあるいはプロトンポンプ阻害剤ラベプラゾールナトリウムを典型例として解析した。併用禁忌と併用注意の各項の記述内容の問題点として、起こり得る症状の重篤度や投与量減量の目安などの具体性が欠如していることのほか、相互作用を引き起こしたとする原因薬物の用量等が我が国の臨床現場の実態とは乖離した情報に基づいて注意が喚起されているケースなどが明らかになった。これらの解析結果に基づいて、現在の紙媒体としての添付文書に簡潔に掲載すべき具体的情報と、インターネット等の電子媒体上に掲載すべき詳細情報の在り方を提案する。

キーワード： 薬物相互作用、薬物体内動態、イトラコナゾール、シメチジン、ラベプラゾールナトリウム

A. 研究目的

医薬品添付文書に記載されている項目のうち、薬物相互作用に関わる記述あるいは表現方法の現状の問題点を分析するとともに、スペース的に制約のある現在の紙媒体としての添付文書とインターネットなどの最新の情報通信技術を利用した電子媒体化された情報とを巧みにリンクさせることで、医療現場にとって真に有用性の高い薬物相互作用情報の提供のあり方を探索することを目的とした。

臨床の場で発現する薬物相互作用は、体内動態（pharmacokinetics）面の機序によるものと薬力学（pharmacodynamics）面のそれとに大別されるが、本年度はこのうち薬物体内動態

面の機序による相互作用に焦点を当てて解析を試みた。

B. 研究方法

慶應義塾大学病院で現在採用されている医薬品のうち、薬物相互作用面で併用禁忌薬があり、かつ米国医薬品集（Physicians' Desk Reference、PDR）に記載されている医薬品と一致した 92 品目を調査対象とした。これらのうち「併用禁忌」と「併用注意」の記述内容の典型的な例として経口抗真菌剤イトラコナゾール（ICZ）、H₂ 受容体拮抗剤シメチジン（CIM）およびプロトンポンプ阻害剤ラベプラゾールナトリウム（RBZ）の各添付文書¹⁻

3) に焦点をあて、「併用禁忌」および「併用注意」の各項の記述内容を検討したほか、その際、特に評価対象とした点を以下に列挙する。

- 1) 「併用禁忌」と「併用注意」の記述から重篤度等の具体的差異が読み取れるか？
- 2) 「併用注意」の場合、対処法が具体的に述べられているか？
- 3) 「併用注意」に相当する相互作用を誘発したとされる原因薬物の用量が、臨床の現状に沿ったものと言えるか？

4) 薬物体内動態面で認められた変動の程度が薬効を左右し、「併用注意」に相当するほど有意なものか？

C. 研究結果

1. ICZ（イトラコナゾール）の場合

Fig.1にICZ添付文書における相互作用の記述内容¹⁾の抜粋を示す。併用禁忌の項には、機序としていずれも「本剤（ICZ）のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝

3. 相互作用

1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シサプリド アセナリン リサモール テルフェナジン トリルダン アステミゾール ヒスマナール	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT延長、心室性不整脈（torsades de pointsを含む）、心停止（死亡を含む）などの心血管系の副作用があらわれることがある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ピモジド オーラップ キニジン 硫酸キニジン	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT延長が発現する可能性がある。	
トリアゾラム ハルシオン	トリアゾラムの血中濃度上昇、作用の増強、作用時間の延長があらわれることがある。	
シンバスタチン リポバス	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症があらわれやすくなる。	

2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
アトルバスタチン	横紋筋融解症があらわれやすくなる。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤（ピンクリスチン等）	ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の副作用が増強されることがある。	

Fig. 1 ICZの添付文書における相互作用記述内容の抜粋

が阻害される」とされ、このときの臨床症状は、「血中濃度上昇によりあらわれる」と記述されていた。一方、併用注意の項についても「本剤（ICZ）の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される」との記述のほか、その臨床症状も「血中濃度上昇によりあらわれる」とされていた。しかし、この場合、ICZ を併用したとき相手薬の血中濃度はどの程度上昇したのか、という尺度となる記述はなく、逆にクラリスロマイシンなど CYP3A4 阻害作用を有する併用薬により ICZ 自体の血中濃度が上昇する例や、カルバマゼピンあるいはリファンピシンなどの肝薬物代謝酵素誘導作用を有する薬剤との併用により ICZ の血中濃度が低下する例の場合も、臨床上的尺度となる ICZ の血中濃度の変動の程度や併用薬の用量に関する情報は掲載されていなかった。

「併用禁忌」と「併用注意」の区分が不明瞭であった典型的な例として、HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるシンバスタチン（併用禁忌）とアトルバスタチン（併用注意）の記述に焦点を当てて検討した結果を以下に論ずる。Fig.1 に示すように、シンバスタチンの場合は、「(ICZ との併用により) シンバスタチンの血中濃度上昇により横紋筋融解症があらわれやすくなる」との記述が、またアトルバスタチンでは「横紋筋融解症があらわれやすくなる」との記述がそれぞれなされているが、両者の記述は本質的にまったく同じと読みとれる。

これら ICZ とシンバスタチン、あるいはアトルバスタチンの相互作用に関する添付文書の記述の根拠となった原著論文^{4, 5)}の内容の対比を Table 1 に示す。シンバスタチンの場合、一例ながら ICZ 併用中の高齢患者に実際に横紋筋融解症の発症を認めたとする内容であったのに対し、アトルバスタチンの場合は 10 名の若年層の健常人を対象として実施された臨床試験の結果、アトルバスタチンの体内動態が変動したとの知見であった。

一方、「併用注意」薬物に共通な記述としては、「併用する場合には必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること」とされていたが、減量の目安などの具体性は記述されていなかった。

一方、「併用注意」薬物に共通な記述としては、「併用する場合には必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること」とされていたが、減量の目安などの具体性は記述されていなかった。

2. CIM（シメチジン）の場合

2000 年 11 月改訂の CIM の添付文書²⁾における薬物相互作用の記述を Fig.2 に示す。「併用注意」とされる薬物のうち、「(CIM による) 肝薬物代謝酵素 P-450 の活性低下により代謝、

Table 1 ICZとシンバスタチンあるいはアトルバスタチンとの相互作用に関する原著論文内容の比較

薬物	原著論文 ^{4, 5)} の概要
シンバスタチン	イトラコナゾール200 mg/dayとシンバスタチン 40 mg/day 併用中の74歳の男性患者に横紋筋融解症が発症 (CK=22,800,000 U/Lに上昇)。シンバスタチンの動態変動は不明。
アトルバスタチン	発症は確認されていないが、10名の健常人(21~35歳)を対象とした臨床試験で、イトラコナゾール 200 mg/dayとアトルバスタチン40 mg/dayを併用により後者のAUCが1.7倍に上昇

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
肝薬物代謝酵素 P-450 の活性低下により代謝、排泄が遅延する薬剤 主な薬剤： クマリン系抗凝血剤 ワルファリン ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム トリアゾラム ミダゾラム 等 抗てんかん剤 フェニトイン カルバマゼピン 等 抗うつ剤 三環系抗うつ剤 イミプラミン 等 パロキセチン β-遮断剤 プロプラノロール メトプロロール ラベタロール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン 等 抗不整脈剤 リドカイン 等 キサンチン系薬剤 テオフィリン アミノフィリン 等 プロカインアミド	これらの医薬品の血中濃度を高めることが報告されているので、これらの医薬品を減量するなど慎重に投与すること。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 P-450(CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 等) を阻害して、これらの医薬品の代謝、排泄を遅延させる。
エリスロマイシン		本剤が近位尿管におけるプロカインアミドの輸送を阻害し、腎クリアランスを減少させる。 機序不明

Fig. 2 CIMの添付文書における相互作用記述内容

「排泄が遅延する薬剤」として具体的な薬物名が列挙されていたのは 15 品目で、多くの場合薬物名の後に「等」と記載されていた。また、前項で論じた ICZ 添付文書の場合と同様、「これらの医薬品を減量するなど慎重に投与すること」と記述されていたが、減量の目安は不明であった。

一方、Fig. 3 に示すように、CIM 添付文書の相互作用の項に記述されている「併用注意」薬の体内動態変動を報じた原著論文 50 編を調査した結果、CIM の用量は国内での最高用量を上回る 900 mg/day 以上 (900~2400 mg/day、およその平均値 1200 mg/day) が用いられた結果を報じた論文が全体の 70% 以上を占め、近年の我が国での CIM の“常用量”

である 400 mg/day とは一日用量にして 3 倍近い乖離が見出された⁶⁾。

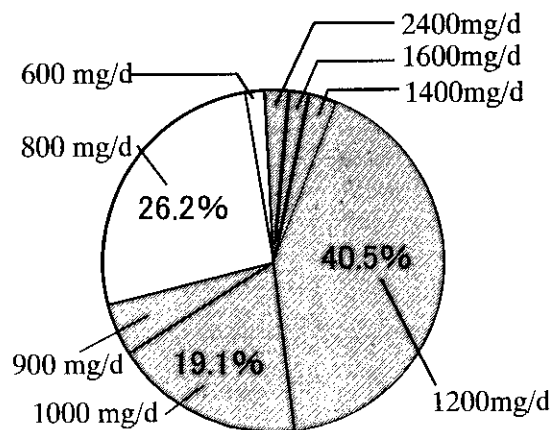


Fig. 3 主要文献50編中で相互作用研究に用いられた CIM の臨床用量

3. RBZ (ラベプラゾール) の場合

RBZ の添付文書³⁾における相互作用記述内容を Fig.4 に示す。「水酸化アルミニウム等の制酸剤との併用により、RBZ の血漿中濃度曲線下面積 (AUC) が6~8%低下したとの報告がある」と記述されているが、原著論文内容を調査した結果、RBZ 単独投与時の AUC と制酸剤併用時にそれとの間には統計上の有意差は認められておらず、原著論文タイトルも “no influence” とされていた⁷⁾。

D. 考 察

1. 現状の問題点について

近年、添付文書の相互作用の項あるいは体内動態の項には、「本剤はチトクローム P4503A4(CYP3A4)と親和性を有するため、CYP3A4 で代謝される薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある」(ICZ 添付文書)のように、相互作用発現の機序については簡潔な記述がなされるようになった。しかし、ICZ の添付文書を典型例として示したように、「併用禁忌」と「併用注意」とに区分する根拠情報が記載されておらず、臨床上の重篤度の差異を読者が判断でき得る内容とはなっ

ていないと判断された。すなわち、アトルバスタチンの場合はいくまで体内動態パラメータの有意な変動が認められたに過ぎず、この事実と「横紋筋融解症があらわれやすくなる」とする添付文書の記述は乖離した状況にあると判断された。また、実際に横紋筋融解症を発症したシンバスタチンの場合も、ICZ の添付文書の記述内容には根拠となった原著論文⁴⁾が報じている内容についての具体性が欠如しており、読者に“臨場感”は伝わらないものと考えられる。実際この点については、“読者”である医師からも添付文書の記述内容に具体的事実の情報不足を指摘されている事例⁸⁾がある。

また、同様に具体性が欠如している記述例として、「用量を減量するなど慎重に投与すること」が挙げられよう。すなわち、具体的にどの程度を目安として減量すれば良いのか、指標の片鱗も記述されていない。

この点に関しては、Fig. 5 に示す痛風治療薬として繁用されているアロプリノールの添付文書⁹⁾が改善に向けてのヒントを与えている数少ない事例であろう。この場合、「併用注意」薬物である 6-メルカプトプリンやアザチオプリンの用量を 1/3 ~ 1/4 に減量するとの

3.相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。	胃内pHが上昇することにより、ジゴキシンの吸収を促進する。
フェニトイン	類薬 (オメプラゾール) で代謝、排泄を遅延させるとの報告がある。	
水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤	本剤単独投与に比べ制酸剤同時服用、制酸剤投与1時間後服用で平均血漿中濃度曲線下面積がそれぞれ8%、6%低下したとの報告がある。	

Fig. 4 ラベプラゾールの添付文書における相互作用記述内容

3. 相互作用

【併用注意】（併用に注意すること）

(1) 次の医薬品の代謝または排泄を阻害するとの報告がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
6-メルカプトプリン アザチオプリン	骨髄抑制等の副作用を増強する。 両剤の用量を 1/3 ~ 1/4 に減量すること。	本剤がアザチオプリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害する。その結果6-メルカプトプリンの血中濃度が上昇する。

Fig. 5 アロプリノールの添付文書における相互作用記述内容の抜粋

目安が示されている。

一方、併用薬物の体内動態変動により誘起される症状の重篤度は、それぞれの薬物の薬効薬理の特徴との関係もあり一概には論じられないとしても、臨床上の尺度の具体性、すなわち、影響される側の薬物の血中濃度変動の程度や、そのときの影響をおよぼす側の薬物の用量についての具体的記述も必要不可欠であろう。例えば、ICZの用量に 50 ~ 200 mg/day と幅のあることを考慮すると、用量によっては相手薬の血中濃度変動も一様ではないものと思われる。この点に関連して、著者は以前に CIM の用量依存的な相互作用の実態を報告した⁶⁾。すなわち、CIM 添付文書上で「併用注意」薬物に挙げられているテオフィリンの血中濃度は、800 mg/day の CIM を併用することにより非併用時に比べ 40% 高値を呈したものの、400 mg/day の CIM 併用の場合のそれは、わずか 5% しか変動しないとの事例である。このことは、“併用薬剤の体内動態変動が単に起こったとするだけの情報”に臨床上的利用価値は乏しいことを示すものであろう。

同様に、RBZ の添付文書に記述されている

制酸剤との相互作用事例は無影響と報じた原著論文⁷⁾の内容を吟味せず掲載された典型例と言えよう。

2. 在るべき記載様式について

前項で論じたように、代謝阻害の結果どの程度血中濃度が変動するのか、また、それはどの程度の用量の阻害剤を併用した場合に見られた現象であるのか、という点が紙媒体としての添付文書紙面に簡潔に網羅されている必要がある。Fig.6 にその一案を示す。

これは ICZ とシンバスタチンあるいはアトルバスタチンとの相互作用を例として、原著論文に基づきどの程度の用量の ICZ を併用した時に何歳の患者にどのような症状を発現したのかを簡潔に記述することで、限られた紙面ながら読者に臨場感を与えるよう工夫したものである。その上でさらに詳細な情報を入手する必要があるれば、電子媒体化された原著論文のサマリーやデータの詳細を迅速に検索できるよう URL 集が添付文書末尾に列挙されることが望ましいと考えられる。また、この案では減量すべきアトルバスタチンの用量について処方