

併用禁忌

シンバスタチン

本剤 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発症 [階層化情報参照]

併用注意

アトルバスタチン

臨床試験(健常人)で、本剤 200 mg/dayとアトルバスタチン 40 mg/dayの併用時に、後者のAUCが1.7倍に上昇 [階層化情報参照]

➡ アトルバスタチンを1/2用量で開始し、経過観察

Fig. 6 「禁忌」と「注意」の背景をより鮮明にした表現案

医に具体性ある指針を与えるべく、AUCの変動率(1.7倍)に基づいて用量を約1/2と見積もり、記述している。

このほか、CIMの場合のように我が国で用いられる用量の実態とは大きく乖離した投与量で認められた相互作用事例は、CIMの用量とともにその時の併用薬物のクリアランスもしくはAUCの変動率を網羅した階層化情報⁶⁾を添付文書紙面に明記されたURLから容易に検索できるよう工夫する必要がある。同様に、RBZと制酸剤に関する無意味な“相互作用情報”は添付文書紙面から削除するとともに、無影響であることを報じた原著論文内容を迅速に閲覧できるよう、添付文書紙面にURLを記載することを提案する。

E. 結論

以下に、本年度の研究成果の結論を列挙する。

1. 相互作用の背景や起こり得る事例についての具体性をイメージできるように、「併用禁忌」および「併用注意」の説明文にエビデンスを簡潔に盛り込むとともに、さらなる詳細情報はインターネット等の電子媒体で階層化する。

2. 「併用注意」については、対処法の具体性を簡潔に盛り込む。

3. 原著論文で使われた原因薬剤の用量が国内での実態と大きく乖離している場合には、重篤度の高いケースのみの記述に留め、詳細は先述の階層化情報に盛り込む。

4. 体内動態面で有意な変動とは言えない情報は添付文書紙面から削除し、階層化情報に盛り込む。

F. 健康危険情報

該当する内容はない。

G. 研究発表

該当する発表はない。

H. 参考資料

- 1) イトリゾールカプセル添付文書
- 2) シメチジン錠添付文書
- 3) パリエット錠添付文書
- 4) M. Horn: Coadministration of itraconazole with hypolipidemic agents may induce rhabdomyolysis in healthy

- individuals. *Dermatology*, 132: 1254 (1996).
- 5) T. Kantola, K. T.Kivist and P.J. Neuvonen: Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorva- statin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 64: 58-65 (1998).
 - 6) 森田邦彦、古賀慎二、小西廣己、蓑内徳蔵、山路 昭、佐藤隆司：シメチジンの用量と薬物相互作用発現の関係：文献調査ならびにテオフィリン体内動態の変動. *病院薬学*, 26:478-484 (2000).
 - 7) S. Yasuda, S. Higashi, M. Murakami, Y. Tomono and M. Kawaguchi: Antacids have no influence on the pharmacokinetics of rabeprazole, a new proton pump inhibitor, in healthy volunteers. *Int.J.Clin. Pharmacol. Ther.*, 37: 249-253 (1999).
 - 8) 永井良三：医師が必要とする副作用（薬物間相互作用）に関する薬品情報. *月刊薬事*, 38 : 845－847 (1996).
 - 9) ザイロリック錠添付文書

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

薬効薬理に関する情報提供の在り方

分担研究者： 小瀧 一 （東京大学医科学研究所附属病院 薬剤部長）

研究協力者： 板橋真紀子 （東京大学医科学研究所附属病院薬剤部）

研究要旨

医療用医薬品添付文書中の「薬効薬理」の項の記載内容を調査した。記載内容について、1) 薬物の特性等の情報が十分に盛り込まれていると思われる記載内容と、2) わかりにくい記載内容とにわけて検討した。その検討結果を踏まえ、記載が望まれる項目および記載に関して望まれる事柄について考察した。

キーワード：医療用医薬品、添付文書、情報提供、薬効薬理、記載内容

A. 研究目的

課題である医療用医薬品添付文書等による
1) 薬効薬理についての情報提供の在り方および
2) 副作用情報の整理についてのうち、1)
について取り上げ、医療用医薬品添付文書中の
「薬効薬理」の項に記載されている内容について
検討した。

B. 研究方法

当病院で採用されている医薬品の中から、中枢神経用薬 24 品目（209 品名中）、循環器用薬 17 品目（183 品名中）、消化器用薬 7 品目（218 品名中）、腫瘍用薬 9 品目（28 品名中）、抗生物質製剤 12 品目（62 品名中）および化学療法剤 6 品目（54 品名中）を対象に、それらの医療用医薬品添付文書中の「薬効薬理」の項に関して記載内容を調査した。

C. 研究結果

「薬効薬理」の項の記載内容について、1) 薬

物の特性等の情報が十分に盛り込まれていると思われる記載内容と、2) わかりにくい記載内容とにわけて考えることができた。

I. 薬物の特性等の情報が十分に盛り込まれていると思われる記載内容

1) の薬物の特性等の情報が十分に盛り込まれていると思われる記載内容としては、(1) 作用別の強度比較をスペクトルで表記してある例、(2) MIC、耐性獲得にカンするデータを記載してある例、(3) ヒトおよび動物データを記載してある例、(4) 健常人についてのデータなのか患者についてのデータなのかを明記してある例、および(5) 薬剤の特性が十分に記載してあるであった。

(1) 作用別の強度比較をスペクトルで表記してある例

中枢神経用薬のルボックス（選択的セロトニ

中枢神経系：ルボックス

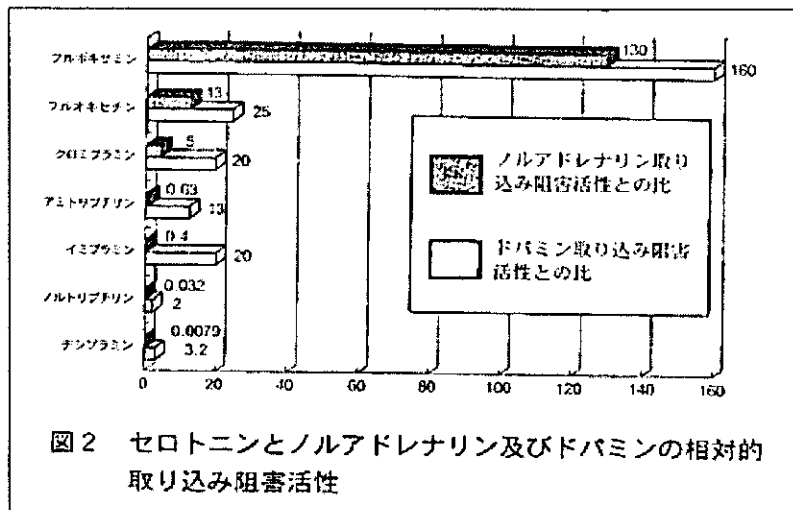


図2 セロトニンとノルアドレナリン及びドパミンの相対的
取り込み阻害活性

中枢神経系：ルジオミール

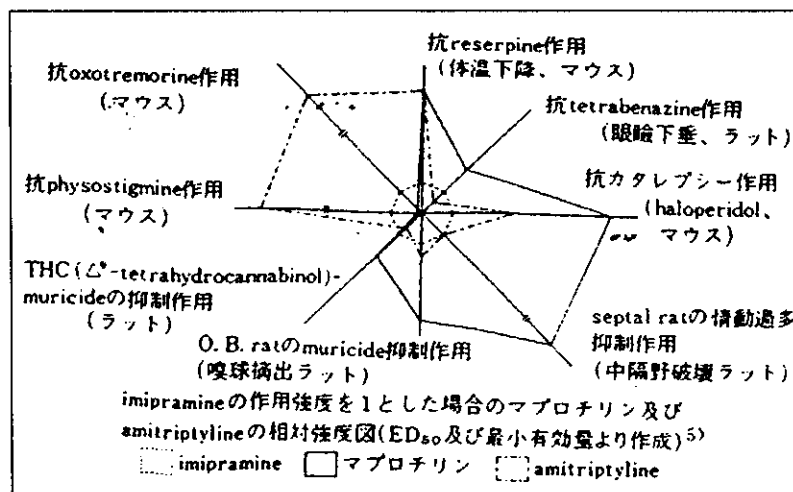


図1. 作用別の強度比較をスペクトルで表記してある例

ン再取り込み阻害薬)は、ノルアドレナリンとドパミンの相対的な取り込み阻害に対する選択性を IC_{50} の比で同効薬 6 剤と比較した棒グラフが表記している。ルジオミール(四環系抗うつ薬)では作用機序別に同効薬 2 剤との強度比較をスペクトルを表記してある。種々の作用強度を他の三環系抗うつ薬と比較したスペクトルを記載している(図1)。これらの作用強度の比較はその薬剤の薬理学的な位置づけが明確であり、情報としての価値が高いと考えられる。

(2) MIC、耐性獲得に関するデータの記載
化学療法剤を使用する際に起こり得る問題である耐性について、および効力の指標として汎用されている MIC に関する情報が記載されている例として、オゼックス(ニューキノロン系)とラミシール(抗真菌薬)があった。オゼックスでは耐性獲得に関する情報が記載されており、ラミシールでは MIC の成績が記載されている(図2)。

抗生物質：オゼックス

4. 耐性
 黄色ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌、セラチアを用い自然耐性菌出現頻度を検討した結果、その頻度は低く²¹⁾、また、バクテロイデスの増量的継代法による耐性獲得は低く、MICの上昇は8代継代まで認められなかった³⁰⁾。

抗生物質：ラミシール

1. 抗真菌作用 (in vitro)

(1) 塩酸テルビナフィン幅広い抗真菌スペクトルをもち、皮膚糸状菌(トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属)、カンジダ属、スポロトリックス属及び黒色真菌に対して優れた抗真菌活性が認められている⁹⁻¹²⁾。

(2) 塩酸テルビナフィンは皮膚糸状菌(*T. rubrum*、*T. mentagrophytes*)に対して0.001~0.01 µg/mLの最小発育阻止濃度(MIC)を示す¹²⁾。また、*T. mentagrophytes*発芽分生子に対し低濃度で明らかな殺真菌作用を示す¹⁰⁾。

(3) 塩酸テルビナフィンは*C. albicans*に対して0.098 µg/mL以上の濃度で酵母形から菌糸形への変換を阻止し¹³⁾、1 µg/mL以上の濃度では酵母形増殖に対し静真菌作用を示す⁹⁾。

図2. MIC、耐性獲得に関するデータを記載してある例

消化器系：アシノン

消化器系：ガスター

■薬効薬理

1. ヒトでの作用

(1) 胃酸分泌抑制作用

①基礎分泌²⁰⁾
 健常人に150mgを経口投与した結果、酸分泌量は投与2時間後において約93%抑制された。

②テトラガストリン刺激分泌²⁰⁾
 健常人に75mg及び150mgを経口投与した結果、テトラガストリン(4 µg/kg)筋注後2時間の酸分泌量はそれぞれ76.2%、92.2%抑制された。

2. 動物での作用

(1) H₂受容体拮抗作用²⁰⁾
 ラット摘出子宮を用いたH₂受容体拮抗作用は、シメチジンに比し10倍強力であった。

(2) 胃酸分泌抑制作用²⁰⁾
 ウシガエル単離胃粘膜のヒスタミン刺激に対する胃酸分泌抑制作用はシメチジンに比し17.8倍強力であった。またラット及びイヌのヒスタミン刺激に対する胃酸分泌抑制作用はシメチジンに比し5.2~10.0倍強力であった。

1. ヒトでの作用

(1) 胃酸及びペプシン分泌抑制作用

①基礎及び各種刺激分泌

健常人又は消化性潰瘍患者における、基礎及び各種刺激剤投与時の2時間胃酸及びペプシン分泌量は、20mg経口投与によりそれぞれ71.6~99.6%、29.5~96.9%抑制される。

	胃酸分泌抑制率(%)	ペプシン分泌抑制率(%)
基礎分泌 ²⁰⁾	98.0	71.0
テトラガストリン(4 µg/kg、筋注)刺激分泌 ²⁴⁾	94.7	75.1
ベタゾール(1mg/kg、筋注)刺激分泌 ²⁴⁾	99.6	96.9
インスリン(0.2IU/kg、静注)刺激分泌 ²⁵⁾	71.6	29.5
食餌刺激分泌 ²⁰⁾	98.9	—

また、20mg静脈内投与で基礎分泌、テトラガストリン、ベタゾール刺激分泌を抑制する。^{26, 27)}

図3. ヒト及び動物データを記載してある例

(3) ヒトおよび動物データが記載してある例
動物実験の結果だけでなくヒトでの試験結果も記載されている例として、消化器官用薬のアシノン (H₂ 受容体拮抗薬) とガスター (H₂ 受容体拮抗薬) があつた。アシノンではヒトと動物の試験結果が項を分けて記載されている。ガスターではヒトでの試験成績が表を用いて記載されており、さらに動物実験の成績も分けて記載されている (図3)。

3. 心行動態、腎機能及び脳血流量に及ぼす影響^{23~25)}

本態性高血圧症患者10例を対象に、本剤1日1回2~8mgの反復投与の結果、収縮期血圧、拡張期血圧の低下、左室心筋重量、末梢血管抵抗の減少がみられた他には、心拍出量、左室駆出分画等の心機能値には影響がみられない。本態性高血圧症患者11例に本剤1日1回2~8mgの反復投与の結果、降圧時にも腎血管抵抗、腎血流量、糸球体濾過値に影響はみられず、脳血管障害を有する本態性高血圧症患者15例に、本剤1日1回2~8mgの反復投与の結果、降圧時にも脳血流量に影響はみられない。

図4. 健常人または患者の別を明記してある例 (循環器系: プロプレス)

(4) 健常人または患者の別を明記してある例
実施した臨床試験の対象が健常人であるか、患者であることを明記してある例として、循環器官用薬のがあつた。プロプレス (アンジオテンシン II 受容体拮抗薬) では試験結果の冒頭に、その対象が本態性高血圧症患者であることが

3. 薬剤耐性

in vitro で作成したサキナビル耐性 HIV 分離株のプロテアーゼには、48番目 (グリシンからバリンへ) 及び90番目のアミノ酸部位 (ロイシンからメチオニンへ) に置換突然変異が認められた。ヒトにおいても、サキナビル投与患者由来の HIV 分離株のプロテアーゼで同様の突然変異が認められた。サキナビルの1年間の投与によって、45% (単剤投与) 及び31% (併用療法) に HIV プロテアーゼの突然変異が認められ、また、45% (単剤投与) 及び38% (併用療法) の HIV 分離株でサキナビルに対する感受性の低下が認められた。一部の患者では突然変異とサキナビルに対する感受性の低下との関連性は認められなかった。

4. 交差耐性

HIV プロテアーゼ阻害剤間における交差耐性の可能性についてはまだ十分に研究されておらず、サキナビル療法が他の HIV プロテアーゼ阻害剤の活性に及ぼす影響も明らかでない。ヌクレオシド系 HIV 逆転写酵素阻害剤との交差耐性に関しては、AZT 耐性 HIV 分離株がサキナビルに感受性をもつことが *in vitro* で示されている。

図5. 薬物の特性が十分に記載してある例 (抗 HIV 薬: インビラーゼ)

明記されている (図4)。

(5) 薬物の特性が十分に記載してある例

抗 HIV 薬は、全項に渡って詳細に記載されている。インビラーゼ (抗 HIV 薬) では、現在 HIV 治療において主流となっている治療法に則した情報が記載されている。治療の際に主な問題となる i) 薬剤耐性による感受性の低下および ii) 同系薬剤間での交差耐性についての情報が記載されている (図5)。

II. わかりにくい記載例

わかりにくい記載内容としては、(1) 薬効薬理の項目がない記載例、(2) 細かいデータの羅列や、ヒトおよび動物データが混在している記載例、(3) 作用機序の記載が項の後半に記載されている例、(4) 健常人についてのデータなのか患者についてのデータなのか不明な例、および (5) 動物データのみが記載されている記載例であつた。

(1) 薬効薬理の項目がない例

消化器官用薬の強力アタバニン (1956年8月に薬価収載) は、添付文書中に薬効薬理の項目がない例があつた (図6)。

(2) 細かいデータの羅列やヒトおよび動物データが混在している例

循環器官用薬で、種々の薬理試験の結果が羅列してある例や、ヒトおよび動物試験の結果が混在して記載してある例があつた。アダラート (カルシウム拮抗薬) では、種々の薬理試験成績が羅列して記載してある。ヘルベッサ (カルシウム拮抗薬) では、動物試験の結果とヒト試験の結果が一つの項目に混在して記載されている (図7)。

強力アタバニン
ラクトミン末
ATABANIN STRONG (INABATA)

なるべく湿気の少ない場所に保存すること
（開封後、2ヶ月以内）
取扱い上の注意事項

組成・性状
強力アタバニン（イナバタ）ラクトミン末：1g中ラクトミン50mgを含有する。
添加物：サッカリンナトリウム

色・剤形	味	におい
白色の粉末	やや甘い	においはないが、又はわずかに特異なにおいがある

効能・効果
腸内菌叢の異常による種症状の改善

用法・用量
通常成人1日3～9粒を3回に分けて口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

有効成分に関する理化学的知見
一般名：ラクトミン(Lactamin)
含有菌種：*Streptococcus faecalis*
Lactobacillus acidophilus
性状：白色～わずかに黄褐色の粉末で、においはないが、又はわずかに特異なにおいがある。

取扱い上の注意
使用期限内であっても開封後は湿気を防ぐため密封し、なるべく速やかに使用すること。

包 装
500粒、1kg、2.5kg、5kg

文献請求先
住友製薬株式会社 医薬情報部
大阪市中央区道徳町2丁目2番8号(〒541-8510)

図6 薬効薬理の項目がない例（消化器系：強力アタバニン）

循環器系：アダラート

循環器系：ヘルベッサー

1. 血圧に及ぼす作用

- 高血圧症患者6例に10mgを経口投与した場合、血圧は速やかに下降し、投与180分後においても収縮期及び拡張期血圧はそれぞれ平均21.2%、20.0%有意に下降する²¹⁾。
- 治療抵抗性の高血圧症患者12例に10mgを経口投与した場合、投与30分後に収縮期及び拡張期血圧はそれぞれ21.4%、19.1%有意に下降し、全末梢血管抵抗は26.2%有意に減少する。高血圧緊急症患者6例の場合、投与後30～60分以内に最大降圧効果が得られ、180分以上持続する²²⁾。
- 高血圧症患者14例に1回10mgを1日3～4回経口投与した場合、1日8回の血圧測定値の標準偏差と血圧日内較差からみた血圧日内変動の大きさには有意の変化を及ぼさない、また1日の血圧日内変動のパターンにも大きな変動を及ぼさない²³⁾。

2. 心・全身血行動態に及ぼす作用
麻酔開胸犬に5mg/kgを静脈内投与した実験では、投与3分後には平均血圧が著明に低下し、左室最大駆出速度の上昇を伴う心拍出量の増加と全末梢血管抵抗の減少がみられる。左室外部仕事及び心拍数は変化せず、また容量血管には有意の影響は認められない²⁴⁾。

3. 冠循環に及ぼす作用

- 麻酔開胸犬に静脈内投与した実験では、総冠血流量を増加させる有効量は1～5mg/kgで、3mg/kgの場合、総冠血流量はほぼ100%増加する。また300mg/kgを経口投与した場合、総冠血流量は投与10分後から増加しはじめ、作用は2時間以上持続する²⁵⁾。
- 正常成犬に1日60mgを1～5ヵ月間あらかじめ毎日経口投与した実験では、左冠動脈前下行枝の結紮1週間後における摘出心の冠動脈造影から冠動脈開吻合の数、口径の大きさともに有意に発達する²⁶⁾。

2) 心筋保護作用
心筋虚血時、細胞内へのCa²⁺過剰流入を抑制することにより、心機能・心筋エネルギー代謝を保持し梗塞巣の広がりを縮小する(ラット)¹⁹⁾。

2. 血圧に対する作用

- 1) 正常血圧にはほとんど影響せず、高い血圧をゆっくり下げ(ラット、ヒト)²⁰⁻²²⁾、運動負荷による血圧の上昇を抑制する(ヒト)²³⁾。
- 2) 脳、腎の血流量を減少させず、血圧を低下させる(イヌ、ヒト)²⁴⁻²⁷⁾。
- 3) 血圧の低下とともに、心筋肥大、血管肥厚を抑制する(ラット)²⁸⁾。

3. 心刺激生成及び心伝導系に及ぼす影響
洞結節の自発周期と房室結節内伝導(AH)時間をわずかに延長するが、ヒス-プルキンエ系伝導(HV)時間には影響しない(イヌ、ヒト)^{18, 29, 30)}。

図7 細かいデータの羅列や、ヒトおよび動物データが混在している例

【薬効薬理】

1. 急性炎症モデル動物における作用^{(77)~(19)}

エトドラクはカラゲニン浮腫(ラット)及びコンカナバリンA浮腫(ラット)に対し5 mg/kg (p.o.) 以上で抑制作用を示し、紫外線红斑(モルモット)におけるED₅₀値は8.98mg/kg (p.o.)である。コンカナバリンA浮腫に対する抑制作用はインドメタシン及びジクロフェナクNaより強い。

2. 慢性炎症モデル動物における作用^{(77), (19)~(21)}

エトドラクは肉芽腫形成(ラット)に対し1 mg/kg (p.o.) 以上でインドメタシンと同程度の抑制作用を示し、アジュバント関節炎(ラット)に対し0.5 mg/kg (p.o.) 以上、MRL/1prマウスの関節炎に対し1 mg/kg (p.o.) 以上及びコラーゲン関節炎(マウス)に対し10 mg/kg (p.o.) で抑制作用を示す。MRL/1prマウスでの関節軟骨・骨組織の障害に対する抑制作用はインドメタシンより強い。

3. 鎮痛作用^{(77), (19)}

酢酸ライシング法(マウス)におけるエトドラクのED₅₀値は3.67 mg/kg (p.o.)であり、ビール酵母注射足及びコンカナバリンA注射足の圧刺激疼痛(ラット)に対するエトドラクのED₅₀値はそれぞれ9.24 mg/kg (p.o.)及び3.88 mg/kg (p.o.)である。

4. 作用機序 (in vitro)^{(77), (19), (22)~(23)}

エトドラクは①プロスタグランジンE₂生成阻害作用(シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害作用)、②多形核白血球機能抑制作用(ライソゾーム酵素遊離抑制作用、活性酸素産生抑制作用、遊走抑制作用)、③ブラジキニン産生抑制作用を有することが明らかにされている。

図8. 作用機序の記載が項の後半に配置されている例
(NSAIDs: オステラック)

(3)作用機序の記載が項の後半に記載されている例

NSAIDsで、個々の薬理試験成績について記載した後、最後に作用機序について記載している例として、オステラックがあった。最初に作用機序についての記載がある方が、その薬剤のイメージがつかみやすいと思われる(図8)。

(4)健常人、患者の記載がない例

循環器官用薬のヘルベッサーでは、臨床試験の対象が健常人か患者かの別が明記されていない例があった(図9)。

(5)動物データのみの記載

動物試験の結果が羅列してある例が数多く見受けられた。レニベースでは vitro 試験および各種動物試験の結果が羅列されている(図10)。ヒトを対象とした薬理試験を行っているのであれば、その結果の記載が望ましい。

2) 心筋保護作用

心筋虚血時、細胞内へのCa²⁺過剰流入を抑制することにより、心機能・心筋エネルギー代謝を保持し梗塞巣の広がりを縮小する(ラット)。⁽¹⁹⁾

2. 血圧に対する作用

1) 正常血圧にはほとんど影響せず、高い血圧をゆっくり下げ(ラット、ヒト)^{(20)~(22)}、運動負荷による血圧の上昇を抑制する(ヒト)。⁽²³⁾

2) 脳、腎の血流量を減少させず、血圧を低下させる(イヌ、ヒト)。^{(24)~(27)}

3) 血圧の低下とともに、心筋肥大、血管肥厚を抑制する(ラット)。⁽²⁸⁾

3. 心刺激生成及び心伝導系に及ぼす影響

洞結節の自発周期と房室結節内伝導(AH)時間をわずかに延長するが、ヒス-プルキンエ系伝導(HV)時間には影響しない(イヌ、ヒト)。^(18, 29, 30)

図9. 健常人、患者の記載がない例
(循環器系: ヘルベッサー)

【薬効薬理】

1. 高血圧に対する作用

マレイン酸エナラプリルは経口吸収後ジアシド体に加水分解され、このジアシド体がアンジオテンシン変換酵素を阻害し、生理的昇圧物質であるアンジオテンシンⅡの生成を抑制することによって降圧効果を発揮する。

(1)アンジオテンシン変換酵素阻害作用

in vitro 試験においてマレイン酸エナラプリルのジアシド体はブタの血漿から精製したアンジオテンシン変換酵素、正常血圧ラットの血漿及び組織中のアンジオテンシン変換酵素に対して強い阻害作用を示す。また、ラット及びイヌにマレイン酸エナラプリルを経口投与すると外因性のアンジオテンシンⅠに対する昇圧反応を抑制する。

(2)降圧作用

- 1) マレイン酸エナラプリルは高血圧自然発症ラット、1腎型腎性高血圧ラット、2腎型腎性高血圧ラットの血圧を下降させ、その作用はカプトプリルの約3～5倍強い。なお、その降圧効果は2腎型腎性高血圧ラットにおいて特に著明である。⁶また、ヒドロクロチアジド、メチルドパ、ヒドララジンとの併用により降圧効果の増強を示す。
- 2) マレイン酸エナラプリルを2腎型腎性高血圧ラット、高血圧自然発症ラットに連続経口投与すると投与期間中安定した降圧効果が得られ、また、投与中止に伴う血圧のリバウンド現象は生じない。^{5,7}
- 3) イヌを用いた試験で、マレイン酸エナラプリルは血圧下降と共に全末梢血管抵抗の低下、心拍出量のわずかな増加をもたらすが、心拍数には変化がみられない。また、臓器血流を減少させることなく、逆に腎血流量を増加させる。

2. 慢性心不全に対する作用

マレイン酸エナラプリルの活性体であるジアシド体が、亢進したレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制することによって、主に末梢血管抵抗を減少させ、前負荷及び後負荷を軽減する。その結果、血行動態が改善され、心拍出量の増大あるいは長期投与による延命効果、心肥大の改善が認められる。

図10. 動物データのみが記載されている例
(循環器系：レニベース)

D. 考 察

医療用医薬品添付文書中の「薬効薬理」の項に記載されている内容について検討した結果を踏まえ、記載が望まれる項目および記載に関して望まれる事柄を下記に挙げた。

- 1) 原則としてヒトデータの記載を優先させることが望ましい。その場合、健常人、患者の別を明記する。
- 2) 作用機序を最初に記載、
- 3) 薬理作用強度のスペクトルなどによる同種同効薬との比較、
- 4) 薬理作用が標的以外の臓器に及ぼす影響の記載。例えば、プロプレスでは高血圧症患者を対象とした試験において、血圧

低下時でも心機能値には影響が見られないという結果や、脳血管障害を有する患者で血圧低下時でも脳血流量に影響を与えないことが記載されている。アストミンでは、「腸管輸送能の抑制作用（便秘作用）を示さない」の記載がある。

- 5) 薬理作用が一目でわかるような項目タイトルの付け方の工夫、
- 6) 細かいデータの羅列にならないようにする。主な作用のみの記載の方が簡潔な場合がある。例えば、ホルモン剤等のように薬理作用が多岐に渡るような薬剤については、主作用のみの簡潔な記載の方が望ましい。

なお、医療用医薬品添付文書の最後に記載されている引用文献としての「社内資料」については、必ずしも入手できるとは限らないという問題があり、その取り扱いの検討が望まれる。

E. 結論

医療用医薬品添付文書中の「薬効薬理」の記載内容を調査した。薬物の特性等の情報が十分に盛り込まれていると思われる例や、薬物の特性が分かりにくい例の検討を行った。その結果に基づき記載が望まれる項目とその記載方法を定めた。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、作用機序を最初に記載すること等が指摘できた。

F. 健康危険情報

該当する内容はない。

G. 研究発表

該当する発表はない。

特殊な集団に関する情報提供の在り方

分担研究者： 上田 志朗（千葉大学大学院薬学研究院 教授）
研究協力者： 佐藤 信範（千葉大学大学院薬学研究院 助教授）
村田 英子（千葉大学大学院薬学研究院）
塚原久美子（千葉大学大学院薬学研究院）
陳 世 銘（千葉大学大学院薬学研究院）
笹原 英司（千葉大学大学院薬学研究院）
桃井 越朗（千葉大学大学院薬学研究院）

研究要旨

医療用医薬品の特殊な集団（肝・腎機能低下、高齢者、小児など）に関する情報提供のあり方について、肝機能の面から検討を加えた。一般に肝臓の機能に影響を与え発現する医薬品の副作用には、肝臓への直接的な毒性作用のほか、肝臓での薬物代謝酵素の関与によるところが大きいとされている。そこで、添付文書等による肝薬物代謝酵素の記載について検討した。

その結果、添付文書での記載については、平成 13 年 11 月 14 日の時点で 170 成分の医薬品が相互作用の冒頭、相互作用の機序、危険因子の項、薬物動態の項などに記載されている。また、添付文書以外の数々の医薬品情報源ではこれら記載に関する詳細な資料があり、これらをハイライトの中に取り込む必要があるものと考えられる。また、その情報を医療関係者あるいは患者に伝達する手段としてデータベース化による情報提供の必要性を示唆した。そこで、これら情報の提供のあり方の一方法についても検討を加えた。

キーワード： 添付文書、医療用医薬品、薬物代謝酵素、CYP、特殊な集団

A. 研究目的

肝臓の機能に少なからずも影響を与える作用は、ほぼ全ての薬剤に認められる作用であり、医薬品の適正使用のためには、この情報を有効に治療に活用する必要がある。そこで、肝臓の機能に関する添付文書上の注意喚起について検討することとした。高齢化社会やストレス社会、食生活など環境の変化により、循環器障害

の罹患数が増加している近年の状況や、循環器障害が、合併症を併発するなど疾患が多岐に亘ることが多く、複数の医薬品を併用する機会も増え、併用する薬剤の数とともに副作用の出現頻度も指数的に増加¹⁾するとの報告、医薬品の生産状況からも、高血圧治療薬などが含まれる循環器官用薬では、表 1 に示すように総生産金額約 6 兆 2900 億円中 1 兆 980 億円（17.5%、

平成 11 年) と国内最大の生産額を占め、その内、高血圧に適応のある血圧降下剤の生産金額は約 2750 億円、血管拡張剤の生産金額は約 2850 億円と、循環器官用薬全体の生産額に占める割合が大きい(表 2)²⁾ こと。さらに、多剤併用が原因で引き起こされる副作用はこれら薬剤の相互作用が問題となるケースが多く、血中薬物動態の変化を伴う薬物動態学相互作用は、生じる部位(吸収・分布・代謝・排泄)により細分化され、図 1 に示すように代謝が 37%、薬力学的なものが 35%、吸収が 7%、排泄が 7%、分布が 2%と、代謝部位における相互作用が最も多く、医薬品の代謝は主に肝臓で行なわれ、様々な薬物代謝酵素が関与しており、その中でも Cytochrome P450 分子種(CYP) が関与する相互作用が約 9 割を占める(図 2) こと³⁾ から、循環器用薬剤の肝薬物代謝酵素の情報を例に検討を加えた。また、医療用医薬品添付文書(添付文書)の CYP に関する情報は、平成 12 年 12 月 25 日に厚生省医薬品安全局安全対策課から相互作用の項の冒頭に CYP 等の情報を記載するよう事務連絡が発出されるまで、薬物動態の項や相互作用の機序危険因子の欄に若干の記載があるのみであった。しかし、平成 12 年 12 月 25 日の事務連絡後は相互作用の項の冒頭に記載され始めた。

添付文書で CYP の記載があるものは、平成 13 年 11 月 14 日の時点で 16 薬効大分類 170 成分であり、これら 16 薬効大分類各々の CYP 記載率は、表 3 に示すよう記載の多い薬効から腫瘍用薬が 23.19%、化学療法剤が 22.22%、中枢神経系用薬が 19.83%の順である。記載位置については相互作用の項の冒頭が 43 成分、薬物動態の項が 123 成分、相互作用の機序危険因子の欄が 96 成分であった(図 3)。

そこで、本研究では肝機能低下患者に対する注意喚起の方法として CYP に関する情報を用いることとし、その情報を収集・整理した。さ

らに、近年のインターネットの普及とともに、専門的な医薬品情報を医療従事者等向けに幅広く提供する環境が整備されつつある。そこで、肝薬物代謝酵素に関するデータベースを Web 上で公開するために必要なシステムの全体概念について検討を加えた。

B. 研究方法

①情報源の収集

医療薬日本医薬品集 DB(2001 年 7 月版)を用い、高血圧治療薬である、ACE 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、交感神経抑制薬(配合剤を除く)、血管拡張薬、降圧利尿薬をリストアップし、これをもとにインターネット上の医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(医薬品機構)が管理する医薬品情報提供システムの医療用医薬品添付文書情報から、添付文書を収集すると共に、添付文書上への CYP の記載について検討を加えた。また、各々の医薬品の医療用インタビューフォーム(IF)についても検討を加えた。

② 情報の整理

CYP の添付文書上及び IF 上の記載の有無を、先発品を含めた代表的な医薬品(医療薬日本医薬品集 DB の添付文書として扱われている医薬品)について調べ、CYP の記載のある品目については、その記載位置・内容を整理した。また、Drug Information Handbook(DI Handbook)を用いて、海外(米国)における CYP の記載状況を参考として調査した。

③ 文献の検索

添付文書上または IF 上に CYP についての記載があるものはその引用文献を収集し、添付文書上または IF 上に CYP についての記載がないものは、CYP に関する文献を収集するために Ovid(MEDLINE)を利用し、得られた文献から医薬品の代謝に関与する CYP のデー

タを収集できる文献を抽出した。検索は、医薬品の一般名 (MeSH 語) と Cytochrome P-450 (MeSH 語) を AND で検索した。一般名が MeSH 語になっていない医薬品に関しては、その製品の一般名 (キーワード)、商品名、海外商品名、治験番号をそれぞれ OR で結び、得られた結果と Cytochrome P-450 を AND で検索した。

④ データベースの作成

データベースを作成するにあたり、データベースソフト Microsoft Access 2000 を用いて CYP データベースを作成することとした。

医薬品の分類に関しては、平成 2 年 6 月改訂の日本標準商品分類を基に分類し、掲載した。各々の医薬品についての掲載事項は、商品名、添付文書上の CYP 記載位置、記載内容、IF 上の CYP 記載内容、DI Handbook の CYP 記載状況、パラメータ値として、 C_{max} 、AUC、 $t_{1/2}$ 、 K_a 、 K_{β} 、分布容積、血漿たん白結合率、 K_i 、 K_m 値 (in vivo, in vitro)、医薬品の代謝に関与する CYP 情報が得られた文献の日本語概要とし、入力フォームを作成した。この Microsoft Access を用いた、CYP に関するデータベースを、そのまま Web と連携させ公開させた場合、いくつか問題を生じる可能性がある。第一に、日本全国の薬局・薬剤師、教育・研究機関、製薬会社等からアクセスが集中した場合でも十分に対応できるだけのパフォーマンスを維持するのは容易でない。第二に、Windows OS や Microsoft Office 製品 (Word、Excel、PowerPoint、Access、Outlook 等) をターゲットにした各種コンピュータ・ウィルスが増加する傾向にあり、情報セキュリティ上の問題が深刻になっている。

これらの点を考慮し、これらデータベースを Web 上で公開するためのプラットフォームとして、システム構成を検討した。

C. 研究結果

平成 13 年 11 月 14 日の時点で添付文書上 CYP の記載は、16 薬効大分類 170 成分であった。これら 16 薬効大分類各々の CYP 記載率は、表 3 に示すよう記載の多い薬効から腫瘍用薬が 23.19%、化学療法剤が 22.22%、中枢神経系用薬が 19.83% の順であり、記載位置については相互作用の項の冒頭が 43 成分、薬物動態の項が 123 成分、相互作用の機序危険因子の欄が 96 成分であった (図 3)。医療薬日本医薬品集 DB2001 年 7 月版を用いて高血圧治療薬である ACE 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、 β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、交感神経抑制薬、血管拡張薬、降圧利尿薬をリストアップしたところ、ACE 阻害薬は 12 成分 (アラセプリル、カプトプリル、シラザプリル、トランドラプリル、ペリンドプリルエルブミン、マレイン酸エナラプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸キナプリル、塩酸テモカプリル、塩酸デラプリル、塩酸ベナゼプリル)、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は 2 成分 (カンデサルタンシレキセチル、ロサルタンカリウム)、 β 遮断薬は 21 成分 (塩酸プロプラノロール、ピンドロール、塩酸カルテオロール、ナドロール、塩酸インデノロール、アテノロール、フマル酸ピソプロロール、塩酸アセプトロール、塩酸アロチノロール、マロン酸ポピンドロール、硫酸ペンブトロール、塩酸ブニトロロール、酒石酸メトプロロール、塩酸アモスラロール、カルベジロール、ニプラジロール、塩酸チリソロール、塩酸ベバントロール、塩酸ベタキソロール、塩酸セリプロロール塩酸ラベタロール)、カルシウム拮抗薬は 14 成分 (塩酸ニカルジピン、ニルバジピン、塩酸バルニジピン、フェロジピン、塩酸マニジピン、アラニジピン、シルニジピン、塩酸エホニジピン、ニフェジピン、ニトレンジピン、塩酸ジルチアゼム、ニソルジピン、バシル酸アムロジピン、塩酸ベニジピン)、

交感神経抑制薬（配合剤を除く）は 11 成分（レルペン、レシナミン、メチルドパ、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、塩酸クロニジピン、塩酸プラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸テラゾシン、ウラピジル、メシル酸ドキサゾシン）、血管拡張薬は 5 成分（塩酸ヒドララジン、ブドララジン、塩酸トドララジン、カドララジン、ニトロプルシドナトリウム）、降圧利尿薬は 13 成分（トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ベンフルチジド、メチクロチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、スピロノラクトン、トリアムテレン、クロルタリドン、メフルシド、フロセミド、インダパミド、トリパミド、メチ克蘭）であった。

1. ACE 阻害薬及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬

ACE 阻害薬及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の添付文書における CYP 記載状況は、カンデサルタンシレキセチル（CYP2C9）の 1 成分であり、塩酸イミダプリルは「体内でほとんど代謝されない」という記載であった。IF の CYP 記載状況も添付文書と同様に、カンデサルタンシレキセチル（CYP2C9）の 1 成分であった。一方、DI Handbook における CYP 記載状況は、カプトプリル（CYP2D6）、マレイン酸エナラプリル（CYP3A3/4）、カンデサルタンシレキセチル（CYP で代謝されない）、ロサルタンカリウム（CYP2C9、CYP3/4）の 4 成分で記載が認められた（表 4）。

添付文書及び IF に CYP の記載がない ACE 阻害薬及びアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 13 成分（アラセプリル、カプトプリル、シラザプリル、トランドラプリル、ペリンドプリルエルブミン、マレイン酸エナラプリル、リシノプリル、塩酸キナプリル、塩酸テモカプリル、塩酸デラプリル、塩酸ベナゼプリル、ロサルタンカリウム）について OVID (MEDLINE) を

用いて文献検索したところ、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、塩酸キナプリル、ロサルタンカリウムの 4 成分 27 件の文献が得られた。これらの文献から医薬品の代謝に関与する CYP 情報が得られるものを抽出したところ、マレイン酸エナラプリル、塩酸キナプリル、ロサルタンカリウムの 3 成分 4 件の文献が得られ、それぞれ、CYP3A⁴⁾⁵⁾、CYP3A⁵⁾、CYP2C9/10 及び CYP3A4⁶⁾⁷⁾ が関与しているという結果が得られた（表 5）。

2. β 遮断薬

β 遮断薬の添付文書における CYP 記載状況は、ピンドロール（CYP2D6）、塩酸カルテオロール（CYP2D6）、酒石酸メトプロロール（CYP2D6）、カルベジロール（CYP2D6・CYP2E1・CYP2C9・CYP3A2・CYP1A2）の 4 成分に記載が見られた。IF における CYP 記載状況は添付文書に記載のあったものにフマル酸ビソプロロールの 1 成分（CYP2D6・CYP3A4）が加わり、5 成分に記載がみとめられた。また、ナドロール、アテノロールの 2 成分については、「体内でほとんど代謝されない」と記載されていた。一方、DI Handbook における CYP 記載状況は、塩酸プロプラノロール（CYP1A2・CYP2C18・CYP2C19・CYP2D6）、ピンドロール（CYP2D6）、フマル酸ビソオプロロール（CYP2D6）、酒石酸メトプロロール（CYP2D6）、カルベジロール（CYP2D6・CYP2E1・CYP2C9・CYP3A2・CYP1A2）、塩酸ベタキソロール（CYP1A2、CYP2D6）、塩酸ラベタロール（CYP2D6）の 7 成分で記載が認められた（表 6）。

添付文書及び IF に CYP 記載がない β 遮断薬 15 成分（塩酸プロプラノロール、マロン酸ポピンドロール、塩酸インデノロール、硫酸ペンブトロール、塩酸ブニトロロール、酒石酸メトプロロール、塩酸ベタキソロール、塩酸アセ

ブトロール、塩酸セリプロロール、塩酸ラベタロール、塩酸アロチノロール、塩酸アモスラロール、ニプラジロール、塩酸チリソロール、塩酸ペバントロール)について、OVID(MEDLINE)を用いて文献検索したところ、塩酸プロプラノロール、塩酸ブニトロロール、酒石酸メトプロロール、塩酸ベタキソロールの4成分132件の文献が得られ、これらの文献から医薬品の代謝に関与するCYP情報が得られるものを抽出したところ、これら4成分6件の文献が得られ、それぞれ、CYP2D6・CYP1A2⁸⁾⁹⁾、CYP2D6・CYP1A2¹⁰⁾¹¹⁾、CYP2D6¹²⁾、CYP2D6¹³⁾が関与しているという結果が得られた(表7)。

3. カルシウム拮抗薬

カルシウム拮抗薬の添付文書におけるCYP記載状況は、ニルバジピン(CYP3A4)、フェロジピン(CYP3A4)、塩酸マニジピン(CYP3A4)、アラニジピン(CYP3A4)、シルニジピン(CYP3A4、CYP2C9)、ニフェジピン(CYP3A4)、ニトレンジピン(CYP3A4)、ニソルジピン(CYP3A4)の8成分に記載が認められ、IFにおけるCYP記載状況は添付文書に記載のあったニソルジピン、ニフェジピン、フェロジピン、ニルバジピンの4成分を除き、ベシル酸アムロジピン(CYP3A4)、塩酸バルニジピン(CYP3A4)、塩酸ニカルジピン(CYP3A4)の3成分が加わった7成分に認められた。一方、DI HandbookにおけるCYP記載状況は、塩酸ニカルジピン(CYP3A3/4)、フェロジピン(CYP3A3/4)、ニフェジピン(CYP3A3/4、CYP3A5-7)、塩酸ジルチアゼム(CYP3A3/4、CYP1A2、CYP2D6、CYP3A3/4 inhibitor)、ニソルジピン(CYP3A3/4)、ベシル酸アムロジピン(CYP3A3/4)の6成分でCYP記載が見られた(表8)。

添付文書及び、IFにCYP記載のないカルシ

ウム拮抗薬5成分(ニソルジピン、ニルバジピン、塩酸ベニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ジルチアゼム)について、OVID(MEDLINE)を用いて文献検索したところ、これら5成分18件の文献が得られた。これらの文献から医薬品の代謝に関与するCYP情報が得られるものを抽出したところ、それぞれ1件の文献が得られ、CYP1A2・CYP2C19¹⁴⁾、CYP2C9・CYP2C19・CYP3A4¹⁴⁾、CYP1A1・CYP2B6・CYP2C9・CYP2C19・CYP2D6・CYP3A4¹⁴⁾、CYP2C9¹⁴⁾、CYP2D6¹⁵⁾が関与しているという結果が得られた(表9)。

4. 交感神経抑制薬、血管拡張薬、降圧利尿薬

交感神経抑制薬、血管拡張薬、降圧利尿薬は、添付文書において、CYPの記載は見られず、IFにおいてはウラピジル(CYP2D6)の1成分にのみCYPの記載が見られた。また、塩酸クロニジン、ヒドロクロロチアジド、フロセミドの3成分については、「体内でほとんど代謝されない」という記載であった。一方、DI Handbookにおいては、全成分においてCYPの記載は見られなかった(表10)。

ウラピジルを除く交感神経抑制薬、血管拡張薬、降圧利尿薬28成分(レセルピン、レシナミン、メチルドパ、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、塩酸クロニジピン、塩酸プラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸テラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸ヒドララジン、ブドララジン、塩酸トドララジン、カドララジン、ニトロプルシドナトリウム、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、スピロラクトン、トリアムテレン、クロルタリドン、メフルシド、フロセミド、インダパミド、トリパミド、メチ克蘭)について、OVID(MEDLINE)を用いて文献検索したところ、メチルドパ、塩酸クロニジン、酢酸グア

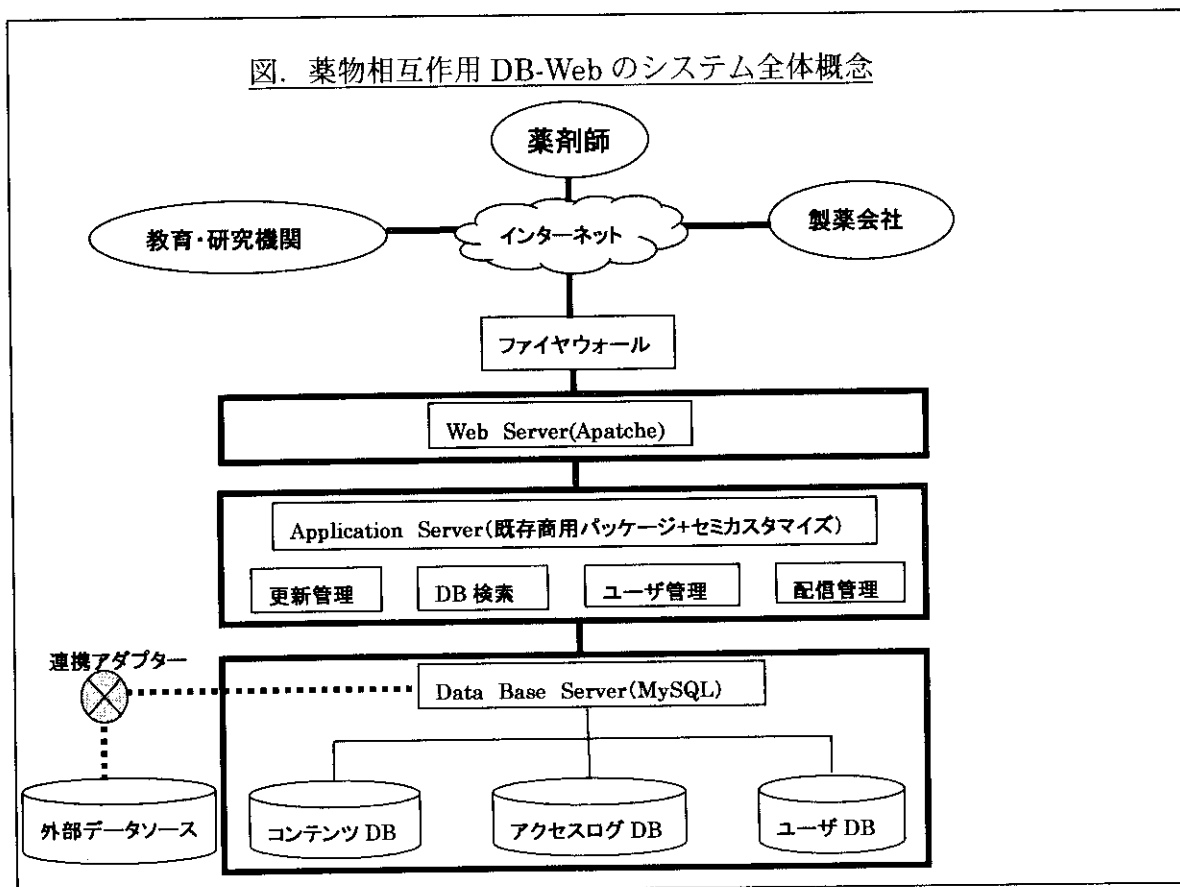
ナベンズ、塩酸プラゾシン、塩酸ヒドララジン、ニトロプルシドナトリウム、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、スピロラクトン、フロセミド、トリパミドの9成分125件の文献が得られた。これらの文献から医薬品の代謝に関与するCYP情報が得られるものを抽出したところ、酢酸グアナベンズの1成分1件の文献が得られ、CYP1A2が関与する¹⁶⁾という結果が得られた(表11)。

5. データベースの作成

図4に示すように、データベースソフトMicrosoft Access 2000を用いて11個のテーブルを作成し、リレーションシップを組むことにより各々のテーブルを関連付けた。これをもとに作成した入力フォームが、図5、図6、図7、図8である。図5のフォームでは主に医療用医薬品の分類を入力するフォームになってい

る。この画面にコマンドを作成することにより、図6、図7、図8の、商品に関する情報、パラメータに関する情報、文献の概要の入力フォームを開けるようにした。

Webデータベースの基本OSとしてオープンなLinuxを採用し、Web Server層、Application Server層、Data Base Server層から成る三階層構成とした。高速表示に優れたMySQLを用いて構築したデータベースにコンテンツを格納し、サーバーサイド・スクリプト(PHP言語で開発)により動的ページを自動的に生成する方式を採用し、Webアプリケーションについては、独自に開発するのではなく、既存の商用パッケージにセミカスタマイズを加える形で、開発生産性の向上を図ることを目的としている。データベースについては、外部データソースとの連携アダプターを用意し、腎排泄等、高血圧治療薬以外の医薬品情報デー



データベースと連携させながら、医療従事者向けに総合的な情報を提供できるよう、拡張性を持たせた設計としている。

D. 考察

肝機能低下について、肝薬物代謝酵素の面から検討を加えた結果、CYPの記載状況は、医薬品成分により異なっているものの、CYPの情報は肝機能低下患者への注意喚起には重要でありCYPの情報が得られたものに関しては、今後添付文書への記載が必要であると思われ、これら情報をハイライト化する必要があるものと思われる。また、高血圧治療薬に関して検討を行なった結果、ACE阻害薬及びアンジオテンシンII受容体拮抗薬、交感神経抑制薬、血管拡張薬、降圧利尿薬では、添付文書及びIFへのCYPの記載はほとんどみとめられず、CYPについて検討した文献も4成分と少ないものの、カルシウム拮抗薬では、グレープフルーツとの相互作用が注目された影響か、ほとんどの医薬品にCYPの記載がみられるなど、添付文書及びIFでのCYPの記載状況にはバラツキが認められた。さらに、これら得られた情報を医療関係者あるいは患者に伝達する手段としてデータベース化による情報提供の必要性も考えられる。また、提供方法については、数多くの方法が考えられ、その1つとしてWeb上からの閲覧も考えられ、この際に、臨床現場や製薬会社のMR等の職務形態を考慮すると、将来的にPDA、携帯端末等、モバイル環境での情報配信を検討する必要がある。この点については、Application Server層の配信管理モジュールの拡張で個々のユーザ・インタフェースに対処できるよう、研究開発を進めたいと考えている。

E. 結論

肝機能低下について、肝薬物代謝酵素の面か

ら検討を加えた結果、CYPの記載状況は、医薬品成分により異なっているものの、CYPの情報は肝機能低下患者への注意喚起には重要でありCYPの情報が得られたものに関しては、今後添付文書への記載が必要であると思われ、これら情報をハイライト化する必要があるものと思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 参考文献

- 1) 藤村昭夫、須藤俊明、坂本公一、荒川昌史、服部由、「これでわかる薬物相互作用」
- 2) 財団法人 厚生統計協会、「国民衛生の動向」
- 3) 千葉 寛, ファルマシア 31,992-6 (1995).
- 4) Jurima-Romet M. Huang HS. Biochem. Pharmacol., 44, 1803-1810 (1992).
- 5) Jurima-Romet M. Huang HS. Biochem. Pharmacol., 46, 2163-2170 (1993).
- 6) Stearns RA. Chakravarty PK. Chen R. Chiu SH. Drug Metab. Dispos., 23, 207-215 (1995).
- 7) Yun CH. Lee HS. Lee H. Rho JK. Jeong HG. Guengerich FP. Drug Metab. Dispos., 23, 285-289 (1995).
- 8) Jolie A. Johnson, Vanessa L. Herring, Michael S. Wolfe, Maryv. Relling. J. Pharmacol. Exp. Ther. 294, 1099- 1105 (2000).
- 9) Masubuchi Y. Hosokawa S. Horie T. Suzuki T. Ohmori S. Kitada M. Narimatsu S. Drug Metab. Dispos. 22,

- 909-915 (1994).
- 10) S. Narimatsu, Y. Masubuchi, S. Hosokawa, S. Ohmori, M. Kitada, T. Suzuki. *Biol Pharm Bull.* 17, 803-807 (1994).
 - 11) Satoshi Ono, Michiko Tsutsui, Frank J. Gonzalez, Tetsuo Satoh, Yasuhiro Masubuchi, Toshiharu Horie, Tokuji Suzuki, Shizuo Narimatsu. *Pharmacokinetics.* 5,97-102(1995).
 - 12) Richard J. Bertz G. Richard Granneman. *Clin. Pharmacokineti.* 32, 210-258 (1997).
 - 13) Marcel J. de Groot, Maek J. Ackland, Valerie A. Horne, Alexander A. Alex, Barry C. Jones. *Journal of Med. Chem.* 42,4062-4070 (1999).
 - 14) Katoh M. Nakajima M. Shimada N. Yamazaki H. Yokoi T. *Eur J Clin Pharmacol* 55,843-852 (2000).
 - 15) Molden E. Asberg A. Christensen H. *Eur J Clin Pharmacol* 56,575-579 (2000).
 - 16) Clement B. Demesmaeker M. *Drug Metab. Dispos.* 25, 1266-1271 (1997).

表1 医薬品薬効大分類別生産金額

順位	薬効大分類	生産金額(百万円)	対前年増減比(%)	構成割合(%)
	総数	6,290,023	7.7	100.0%
1	循環器官用薬	1,098,054	11.5	17.5%
2	その他の代謝性医薬品	546,758	△0.7	8.7%
3	中枢神経系用薬	529,874	4.6	8.4%
4	消化器官用薬	520,680	3.9	8.3%
5	外皮用薬	451,658	12.5	7.2%
6	抗生物質製剤	437,812	8.8	7.0%
7	血液・体液用薬	307,523	10.7	4.9%
8	生物学的製剤	256,486	8.9	4.1%
9	ビタミン剤	226,536	△1.1	3.6%
10	感覚器官用薬	211,146	14.3	3.4%
11	滋養強壮薬	198,992	△4.5	3.2%
12	呼吸器官用薬	190,792	22.6	3.0%
13	体外診断用医薬品	187,194	9.6	3.0%
14	アレルギー用薬	182,180	19.4	2.9%
15	腫瘍用薬	139,925	3.4	2.2%
16	ホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)	136,201	11.6	2.2%
17	化学療法剤	133,392	6.8	2.1%
18	泌尿生殖器官及び肛門用薬	107,416	26.3	1.7%
19	漢方製剤	101,637	4	1.6%
20	診断用薬(体外診断用医薬品)	69,178	8.9	1.1%
21	人工透析用薬	51,659	△6.3	0.8%
22	末梢神経系用薬	45,100	△0.8	0.7%
23	公衆衛生用薬	36,314	△1.3	0.6%
24	放射性医薬品	34,241	3.7	0.5%
25	アルカロイド系麻薬(天然麻薬)	22,006	13.6	0.3%
	その他	67,271	8.8	1.1%

資料：構成労働省「薬事工業生産動態統計」平成11年('99)

表2 循環器官用薬の生産金額

薬効中分類	生産金額	対前年増減比(%)
強心剤	51580	19.9
不整脈用剤	81697	6.3
利尿剤	22221	1.9
血圧降下剤	274391	18.5
血管補強剤	111	1
血管収縮剤	3671	13.4
血管拡張剤	285739	12.4
高脂血症用剤	251436	16.1
その他の循環器 官用薬	127207	△7.7

資料:厚生労働省「薬事工業生産動態統計」平成11年('99)

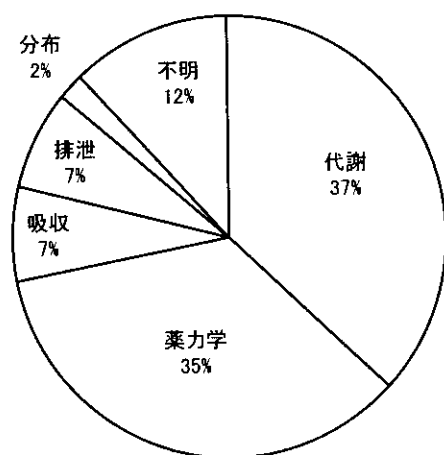


図1 相互作用の生じる部位

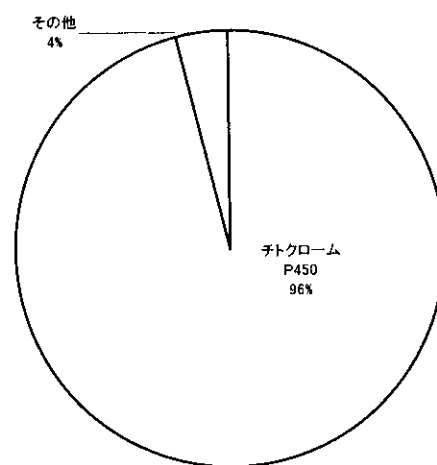


図2 代謝部位における相互作用を代謝酵素別に分類した結果