

表3 薬効分類別 CYP 記載成分数及び記載率

薬効分類番号	薬効分類名	CYP 分子種記載成分数	全成分数	記載率
11	中枢神経系用薬	48	242	19.83%
12	末梢神経系用薬	2	68	2.94%
13	感覚器官用薬	3	123	2.44%
21	循環器官用薬	33	219	15.07%
22	呼吸器官用薬	5	86	5.81%
23	消化器官用薬	8	188	4.26%
24	ホルモン剤	14	115	12.17%
25	泌尿生殖器官用薬及び肛門用薬	2	51	3.92%
26	外用薬	1	202	0.50%
31	ビタミン剤	3	63	4.76%
33	血液・体液用薬	2	70	2.86%
39	その他の代謝性医薬品	5	111	4.50%
42	腫瘍用薬	16	69	23.19%
44	アレルギー用薬	5	48	10.42%
61	抗生物質製剤	9	124	7.26%
62	化学療法剤	14	63	22.22%

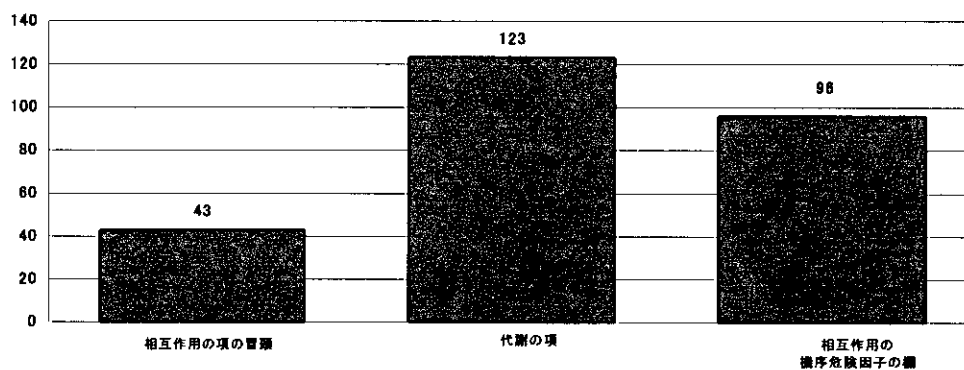


図3 CYP 記載位置別成分数

表4 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・IF・DI HandbookにおけるCYP分子種記載状況

【ACE阻害薬】

一般名	商品名	添付文書のCYP記載状況	IFのCYP記載状況	DI Handbookの記載状況
カプトプリル	カプトリル-R	記載なし	記載なし	CYP2D6 enzyme substrate
	カプトリル錠12.5mg/カプトリル錠25mg/カプトリル細粒	記載なし	記載なし	
マレイン酸エナラプリル	レニベース錠2.5/レニベース錠5/レニベース錠10	記載なし	記載なし	CYP3A3/4 enzyme substrate
アラセプリル	セタプリル錠12.5mg/セタプリル錠25mg/セタプリル錠50mg	記載なし	記載なし	—
塩酸デラプリル	アデカット7.5mg錠/アデカット15mg錠/アデカット30mg錠	記載なし	記載なし	—
シラザプリル	インヒベース錠0.25/インヒベース錠0.5/インヒベース錠1	記載なし	記載なし	記載なし
リシノプリル	ロンガス錠5mg/ロンガス錠10mg/ロンガス錠20mg	記載なし	記載なし	記載なし
塩酸ペナゼプリル	チバセン錠2.5mg/チバセン錠5mg/チバセン錠10mg	記載なし	記載なし	記載なし
塩酸イミダプリル	タナトリル錠2.5/タナトリル錠5/タナトリル錠10	ほとんど代謝されない	ほとんど代謝されない	—
塩酸テモカプリル	エースコール錠1mg/エースコール錠2mg/エースコール錠4mg	記載なし	記載なし	—
塩酸キナプリル	コナン錠5mg/コナン錠10mg/コナン錠20mg	記載なし	記載なし	記載なし
トランドラプリル	オドリック錠0.5mg/オドリック錠1mg	記載なし	加水分解酵素(エステラーゼ)	記載なし
ペリンドプリルエルブミン	コバシル錠2mg/コバシル錠4mg	記載なし	記載なし	記載なし

【アンジオテンシン II 受容体拮抗薬】

一般名	商品名	添付文書のCYP記載状況	IFのCYP記載状況	DI Handbookの記載状況
カンデサルタンシレキセチル 12	プロブレレス錠2/プロブレレス錠4/プロブレレス錠8/プロブレレス錠12	カンデサルタン シレキセチルはカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物カンデサルタンに代謝され、さらに一部がCYP2C9により非活性代謝物M-IIに代謝されるが、本剤を投与したときのM-IIの血中濃度及び尿中排泄率はカンデサルタンの血中濃度及び尿中排泄率に比べ低く、CYP2C9の遺伝的多型によるカンデサルタンの血中濃度への影響は少ないと考えられる。また、カンデサルタンはCYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9-Arg、2C19、2D6、2E1、3A4の代謝活性を阻害しない。(in vitro)	カンデサルタン シレキセチルは小腸カルボキシルエステラーゼによってカンデサルタンに代謝され、カンデサルタンは肝臓でCYP2C9によりM-IIに代謝される。	candesartan is not metabolized by cytochrome P-450
ロサルタンカリウム	ニューロタン錠25/ニューロタン錠50	記載なし	記載なし	CYP2C9 and CYP3A3/4 enzyme substrate

表5 文献検索結果
【ACE阻害薬】

一般名	AND Cytochrome P-450/	代謝に関するCYPの情報 が得られた文献	得られたCYP情報
カプトプリル	6	0	—
マレイン酸エナラプリル	4	2	代謝にはCYP3Aサブファミリーが関与していると考えられている。
アラセプリル	0	—	—
塩酸テラプリル	0	—	—
シラザプリル	0	—	—
リシノプリル	0	—	—
塩酸ベナゼプリル	0	—	—
塩酸イミダプリル	0	—	—
塩酸テモカプリル	0	—	—
塩酸キナプリル	1	1(マレイン酸エナラプリル と重複)	CYP3A依存の生物活性を受ける。
トランドラプリル	0	—	—
ペリンドプリルエルブミン	0	—	—

【アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬】

一般名	AND Cytochrome P-450/	代謝に関するCYPの情報 が得られた文献	得られたCYP情報
ロサルタンカリウム	16	2	CYP2C9/10及びCYP3A4が代謝に関与している。

表6 β 遮断薬の添付文書・IF・DI HandbookにおけるCYP分子種の記載状況

一般名	商品名	添付文書のCYP記載状況	IFのCYP記載状況	DI HandbookのCYP記載状況
塩酸プロプラノロール	インデラル錠10mg/インデラル錠20mg	記載なし	記載なし	—
	インデラル注射液2mg	記載なし	記載なし	CYP1A2, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6 enzyme substrate
	インデラルLA	記載なし	記載なし	—
ビンドロール	カルピステン錠5mg	【薬物動態/代謝】CYP2D6で代謝されることが示唆されている。	記載なし	—
	ブロクリン-Lカプセル5mg/ブロクリン-Lカプセル15mg	記載なし	記載なし	CYP2D6 enzyme substrate
塩酸カルテオロール	ミケラン錠5mg	【薬物動態/代謝】健康成人に塩酸カルテオロールを10～30mg経口投与した場合、その約70%が未変化体として尿中に排泄され、一部はCYP2D6により水酸化され、8-ヒドロキシカルテオロールとして排泄される。	記載なし	記載なし
	ミケラン細粒	【薬物動態/代謝】健康成人に塩酸カルテオロールを10～30mg経口投与した場合、その約70%が未変化体として尿中に排泄され、一部はCYP2D6により水酸化され、8-ヒドロキシカルテオロールとして排泄される。	記載なし	—
	小児用ミケラン500倍散	【薬物動態/代謝】健康成人に塩酸カルテオロールを10～30mg経口投与した場合、その約70%が未変化体として尿中に排泄され、一部はCYP2D6により水酸化され、8-ヒドロキシカルテオロールとして排泄される。	記載なし	—
	ミケランLA	【薬物動態/代謝】カルテオロールはCYP2D6により水酸化され、8-ヒドロキシカルテオロールが生成される。	記載なし	—
ナドロール	ナディック錠30mg/ナディック錠60mg	体内で代謝されない	体内で代謝されない。	記載なし
塩酸インデノロール	ブルサン錠10mg	記載なし	記載なし	—
アテノロール	テノミン/テノミン25	肝でほとんど代謝されない	記載なし	記載なし
フマル酸ビソプロロール	メインテート錠2.5/メインテート錠5	記載なし	CYP2D6, CYP3A4により代謝される	CYP2D6 enzyme substrate
塩酸アセトロール	アセタノールカプセル100/アセタノールカプセル200	記載なし	記載なし	記載なし
塩酸アロチノール	アルマル錠5/アルマル錠10	記載なし	記載なし	—
マロン酸ボピンドロール	サンドノーム錠0.5mg/サンドノーム錠1mg	記載なし	記載なし	—
塩酸ベシトロール	ベータプレシン10mg錠/ベータプレシン20mg錠	記載なし	記載なし	—
塩酸プロピロロール	ベトリロール-Lカプセル	記載なし	記載なし	—
	ベトリロール錠5mg/ベトリロール錠10mg	記載なし	記載なし	—
酒石酸メプロロール	セロケン錠	【相互作用の項の冒頭】本剤は、主として肝代謝酵素CYP2D6で代謝されることから、本酵素の活性に影響する薬剤との併用には注意すること。【薬物動態/代謝-排泄】メプロロールの主な代謝酵素はCYP2D6(70～80%)とされている。(外国人のデータ)	CYP2D6により代謝される。	CYP2D6 enzyme substrate
	セロケン錠20mg/セロケン錠40mg	【相互作用の項の冒頭】本剤は、主として肝代謝酵素CYP2D6で代謝されることから、本酵素の活性に影響する薬剤との併用には注意すること。【薬物動態/代謝-排泄】メプロロールの主な代謝酵素はCYP2D6(70～80%)とされている。(外国人のデータ)	記載なし	—
塩酸アモスラロール	ローガン錠10mg/ローガン錠20mg	記載なし	記載なし	—
カルベジロール	アーチスト錠10mg/アーチスト錠20mg	【薬物動態/代謝】CYP2D6、CYP2E1、CYP2C9、CYP3A2、CYP1A2により代謝される。【相互作用の機序危険因子の欄】リファンピシンにより、薬物代謝酵素P450(主にCYP3A4)が誘導され、本剤の代謝が亢進すると考えられている	記載なし	CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9, CYP3A2, CYP1A2 enzyme substrate
ニブラジロール	ハイバジールコーワ錠/ハイバジールコーワ錠3/ハイバジールコーワ錠6	記載なし	記載なし	—
塩酸テリソロール	セルカル錠10/セルカル錠20	記載なし	記載なし	—
塩酸ベバントロール	カルバン錠25/カルバン錠50/カルバン錠100	記載なし	記載なし	—
塩酸ベタキソロール	ケルロング錠5mg/ケルロング錠10mg	記載なし	記載なし	CYP1A2, CYP2D6 enzyme substrate
塩酸セリプロロール	セレクトール錠100mg/セレクトール錠200mg	記載なし	記載なし	—
塩酸ラベタロール	トランデート錠50mg/トランデート錠100mg	記載なし	記載なし	CYP2D6 enzyme substrate

表7 β遮断薬 文献検索結果

一般名	AND Cytochrome P-450/	代謝に関するCYP の情報が得られた文 献	得られたCYP情報
塩酸プロプラノロール	71	2	CYP2D6、CYP1A2で代謝され、主に、プロプラノロール4-5位水酸化反応はCYP2D6が、またN-脱イソプロピル化反応にはCYP1A2が関与していると考えられる。
マロン酸ポピンドロール	0	—	
塩酸インデノロール	0	—	
硫酸ペンブトロール	0	—	
塩酸ブニトロロール	20	2	ブニトロロール4位水酸化反応では主にCYP2D6とCYP1A2が関与していると考えられる。
酒石酸メプロロール	40	1	酒石酸メプロロールはCYP2D6により代謝され、肝代謝クリアランスは90%以上と記されている。
塩酸ベタキシロール	1	1	α-水酸化ベタキシロールのほうにCYP2D6が関与する。
塩酸アセプトロール	0	—	
塩酸セリプロロール	0	—	
塩酸ラベタロール	0	—	
塩酸アロチノロール	0	—	
塩酸アモスラロール	0	—	
ニブラジロール	0	—	
塩酸チリソロール	0	—	
塩酸ベバントロール	0	—	

表8 カルシウム拮抗薬の添付文書・IF-DI HandbookにおけるCYP分子種の記載状況

一般名	商品名	添付文書のCYP記載状況	IFのCYP記載状況	DI HandbookのCYP記載状況
塩酸ニカルジピン	ベルジピンLA20mg/ベルジピンLA40mg	記載なし	CYP3A4	
	ベルジピン注射液2mg/ベルジピン注射液10mg/ベルジピン注射液25mg	記載なし	CYP3A4	CYP3A3/CYP3A4 enzyme substrate
	ベルジピン錠10mg/ベルジピン錠/ベルジピン錠	記載なし	CYP3A4	
ニルバジピン	ニバジール錠2mg/ニバジール錠4mg	【相互作用の機序危険因子の欄】 (併用注意) 1.シメチジンが本剤の代謝酵素(チトクロームP4503A4)を阻害するため本剤の血中濃度を上昇させる。 2.リトナビル、サキナビル、イトラコナゾール、グレープフルーツジュースが本剤の代謝酵素(チトクロームP4503A4)を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 3.タクロリムス、シクロスポリンと同一の代謝酵素(チトクロームP4503A4)で代謝されるため相互に代謝が阻害され、相手薬及び本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 4.リファンピシンが本剤の代謝酵素(チトクロームP4503A4)を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる。	記載なし	—
塩酸バルニジピン	ヒボカ5mgカプセル/ヒボカ10mgカプセル/ヒボカ15mgカプセル	記載なし	CYP3A4	—
フェロジピン	スプレンジール錠2.5mg/スプレンジール錠5mg	【相互作用の項の冒頭】本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。	記載なし	CYP3A3/4 enzyme substrate
塩酸マニジピン	カルスロット錠5/カルスロット錠10/カルスロット錠20	【相互作用の機序危険因子の欄】 (併用注意) グレープフルーツ中の成分が本剤の肝薬物代謝酵素CYP3A4を阻害する。	CYP3A3、CYP3A4、CYP3A5、CYP2C8、CYP2E1	—
アラニジピン	サブレスタ顆粒	【相互作用の項の冒頭】本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。 【薬物動態/代謝】アラニジピンは主としてカルボニル還元酵素により代謝物のケトン基が還元されたM-11に、さらにチトクロームP450(CYP3A4)により2-ヒドロキシ化され、最終的に2-ヒドロキシアラニジピンとして排泄される。	CYP3A4	—
シルニジピン	シナロング錠5/シナロング錠10	【相互作用の項の冒頭】本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2C19で代謝される。 【薬物動態/代謝】代謝過程におけるメチル基の脱メチル化反応には主としてCYP3A4が関与し、また、一部CYP2C19が関与しているものと考えられている。	主にCYP3A4、CYP2C19	—
塩酸エホニジピン	ランデル錠10/ランデル錠20/ランデル錠40	記載なし	記載なし	—
ニラジピン	アダラート/アダラート5	【相互作用の機序危険因子の欄】 (併用注意)本剤とHIVプロテアーゼ阻害剤の肝薬物代謝酵素が同じ(CYP3A4)である。	記載なし	—
	アダラートCR錠10mg/アダラートCR錠20mg/アダラートCR錠40mg	【相互作用の機序危険因子の欄】 (併用注意)本剤とHIVプロテアーゼ阻害剤の肝薬物代謝酵素が同じ(CYP3A4)である。	記載なし	CYP3A3/CYP3A4 and CYP3A5-7 enzyme substrate
	アダラートL錠10mg/アダラートL錠20mg	【相互作用の機序危険因子の欄】 (併用注意)本剤とHIVプロテアーゼ阻害剤の肝薬物代謝酵素が同じ(CYP3A4)である。	記載なし	—
ニトレンジピン	バイロテンシン錠5mg/バイロテンシン錠10mg	【薬物動態/チトクロームP450分子種】CYP3A4 【相互作用の機序危険因子の欄】 (併用注意) 1.リトナビルによるチトクロームP450(CYP3A4)に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。 2.本剤によるチトクロームP450(CYP3A4)に対する競合的阻害作用により、塩酸アブリジン、カルバマゼピン、ミダゾラム、塩酸セレギリン、シクロスポリン、バクリタキセル、消石酸イノレルピンの血中濃度を上昇させる。 3.リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタールのチトクロームP450(CYP3A4)誘導作用により、本剤の	CYP3A4	—
塩酸ジルチアゼム	ヘルベッサ-R100/ヘルベッサ-R200	記載なし	記載なし	CYP3A3/4 enzyme substrate
	ヘルベッサ錠/ヘルベッサ錠60	記載なし	記載なし	CYP1A2、CYP2D6 and CYP3A3/4 enzyme inhibitor
	ヘルベッサ注射用10/ヘルベッサ注射用50	記載なし	記載なし	
	ヘルベッサ注射用250	記載なし	記載なし	
ニソルジピン	バイミカード錠5mg/バイミカード錠10mg	【相互作用の機序危険因子の欄】 (併用注意)本剤とHIVプロテアーゼ阻害剤の肝薬物代謝酵素が同じ(CYP3A4)である。	記載なし	CYP3A3/4 enzyme substrate
ベシル酸アムロジピン	アムロジン錠2.5/アムロジン錠5	記載なし	【薬物動態/代謝】CYP3A4	CYP3A3/4 enzyme substrate

表9 カルシウム拮抗薬 文献検索結果

一般名	AND Cytochrome P450/	代謝に関する CYPの情報が得 られた文献	得られたCYP情報
ニソルジピン	1	1	CYP1A2、CYP2C19が関与する。
ニルバジピン	4	1	CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4が関与する。
塩酸ベニジピン	2	1	CYP1A1、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4の 関与が考えられた。
塩酸エホニジピン	1	1	CYP2C9が関与する。
塩酸ジルチアゼム	10	1	O-脱メチル化反応にCYP2D6が関与することが明らかになっ た。

※ニソルジピン、ニルバジピン、塩酸ベニジピン、塩酸エホニジピンは同一文献である。

表10 交感神経抑制薬・血管拡張薬・降圧利尿薬の添付文書・IF・DI HandbookにおけるCYP分子種記載状況

【交感神経抑制薬】

一般名	商品名	添付文書のCYP記載状況	IFのCYP記載状況
レセルピン	アポブロン錠／アポブロン散 アポブロン注0.3mg／アポブロン注0.5mg／アポブロン錠1mg	記載なし	記載なし
レシナミン	セルシナミンS錠	記載なし	記載なし
メチルドパ	アルドメット錠125／アルドメット錠250	記載なし	記載なし
塩酸クロニジン	カタプレス錠75／カタプレス錠	大部分は未変化体	一部は肝臓においてイミダゾリン環の開裂、フェニル環の水酸化を受けるが、大部分は未変化体である。
酢酸グアナベンズ	ワイテンス錠	記載なし	記載なし
塩酸guanfacin	エスタリック	記載なし	記載なし
塩酸ブラゾジン	ミニプレス錠0.5mg／ミニプレス錠1mg／ミニプレス錠2mg	記載なし	記載なし
塩酸ブナゾジン	デタントールR錠3mg／デタントールR錠6mg デタントール錠0.5mg／デタントール錠1mg／デタントール錠3mg／デタントール細粒0.5	記載なし	記載なし
塩酸テラゾジン	パソメッド錠0.25mg／パソメッド錠0.5mg／パソメッド錠1mg／パソメッド錠2mg	記載なし	記載なし
ウラジジル	エブランチル15／エブランチル30	記載なし	CYP2D6で代謝される。
メシル酸ドキサゾジン	カルデナリン錠0.5mg／カルデナリン錠1mg／カルデナリン錠2mg／カルデナリン錠4mg	記載なし	記載なし

【血管拡張薬】

一般名	商品名	添付文書のCYP記載状況	IFのCYP記載状況
塩酸ヒドララジン	アプレゾリン錠10mg／アプレゾリン錠25mg／アプレゾリン錠50mg／10%アプレゾリン散 注射用アプレゾリン	記載なし	記載なし
ブドララジン	ブテラジン錠30mg／ブテラジン錠60mg／ブテラジンS(10%顆粒)	記載なし	記載なし
塩酸ドドララジン	アピラコール錠／アピラコール散	記載なし	記載なし
カドララジン	カドラル錠5mg／カドラル錠10mg	記載なし	記載なし
ニトログルシドナトリウム	ニトロプロ注2ml／ニトロプロ注10ml	記載なし	記載なし

【降圧利尿薬】

一般名	商品名	添付文書のCYP記載状況	IFのCYP記載状況
トリクロルメチアジド	フルイトラン錠2mg	記載なし	記載なし
ヒドロクロロチアジド	ダイクロライド錠25mg	ほとんど代謝されない(外国人データ)。	ほとんど代謝されない(外国人データ)。
ベンフルチジド	ブリザイド錠ブリストル	記載なし	記載なし
メチクロチアジド	エンデュロン錠／エンデュロン散	記載なし	記載なし
ベンチルヒドロクロロチアジド	ベムハイド／ベムハイド(100倍)散	記載なし	記載なし
スピロラクトン	アルダクトンA細粒／アルダクトンA錠／アルダクトンA錠50mg	記載なし	記載なし
トリアムテレン	トリテレン・カプセル	記載なし	記載なし
クロルタリドン	ハイグロトン錠「50mg」	記載なし	記載なし
メフルシド	ハイカロン錠	記載なし	記載なし
フロセミド	オイテニン ラシックス100mg注 ラシックス錠／ラシックス20mg錠／ラシックス細粒 ラシックス注	ほとんど代謝されない(外国人データ)。 ほとんど代謝されない(外国人データ)。 ほとんど代謝されない(外国人データ)。 ほとんど代謝されない(外国人データ)。	ほとんど代謝されない(外国人データ)。 ほとんど代謝されない(外国人データ)。 ほとんど代謝されない(外国人データ)。
インダパミド	ナトリック錠／ナトリック錠2	記載なし	記載なし
トリパミド	ノルモナール	記載なし	記載なし
メチクラン	アレステン錠	記載なし	記載なし

表11 文献検索結果
【交感神経抑制薬】

一般名	AND Cytochrome P450/	代謝に関与す るCYPの情報 が 得られた文献	得られたCYP情報
レセルピン	0	—	—
レシナミン	0	—	—
メチルドパ	5	0	—
塩酸クロニジン	4	0	—
酢酸グアナベンズ	2	1	CYP1A2は主要な代謝マーカーである。
塩酸guanfacin	0	—	—
塩酸プラゾシン	1	0	—
塩酸プナゾシン	0	—	—
塩酸テラゾシン	0	—	—
メシル酸ドキサゾシン	0	—	—

【血管拡張薬】

一般名	AND Cytochrome P450/	代謝に関与す るCYPの情報 が 得られた文献	得られたCYP情報
塩酸ヒドララジン	14	0	—
ブドララジン	0	—	—
塩酸トドララジン	0	—	—
カドララジン	0	—	—
ニトロプルシドナトリウム	24	0	—

【降圧利尿薬】

一般名	AND Cytochrome P450/	代謝に関与す るCYPの情報 が 得られた文献	得られたCYP情報
トリクロルメチアジド	1	0	—
ヒドロクロロチアジド	1	0	—
ペンフルチジド	0	—	—
メチクロチアジド	0	—	—
ベンチルヒドロクロロチアジド	0	—	—
スピロラクトン	56	0	—
トリアムテレン	0	—	—
クロルタリドン	0	—	—
メフルシド	0	—	—
フロセミド	16	0	—
インダパミド	0	—	—
トリパミド	1	0	—
メチ克蘭	0	—	—

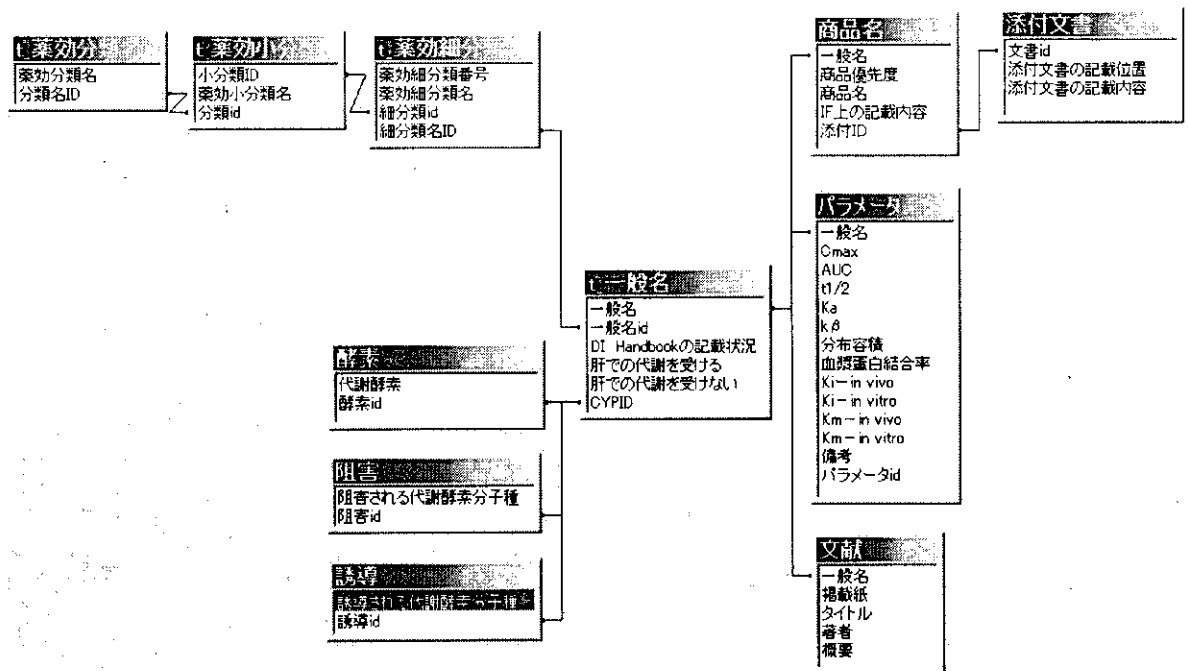


図4 リレーションシップの定義

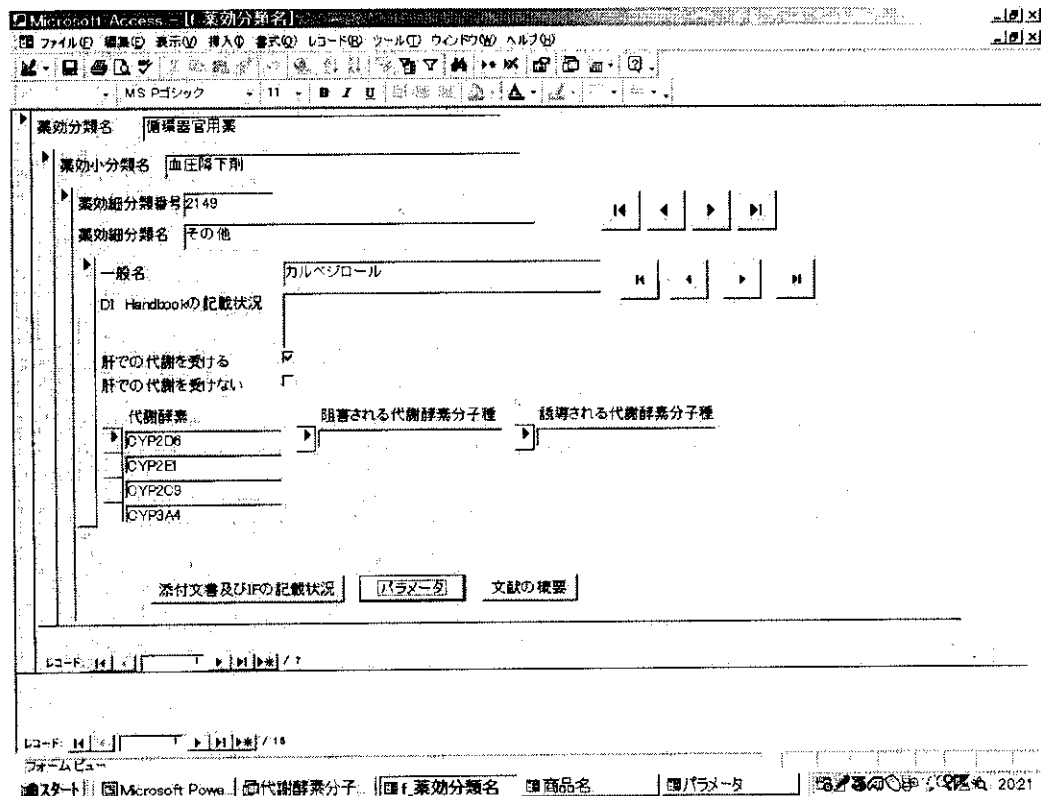


図5

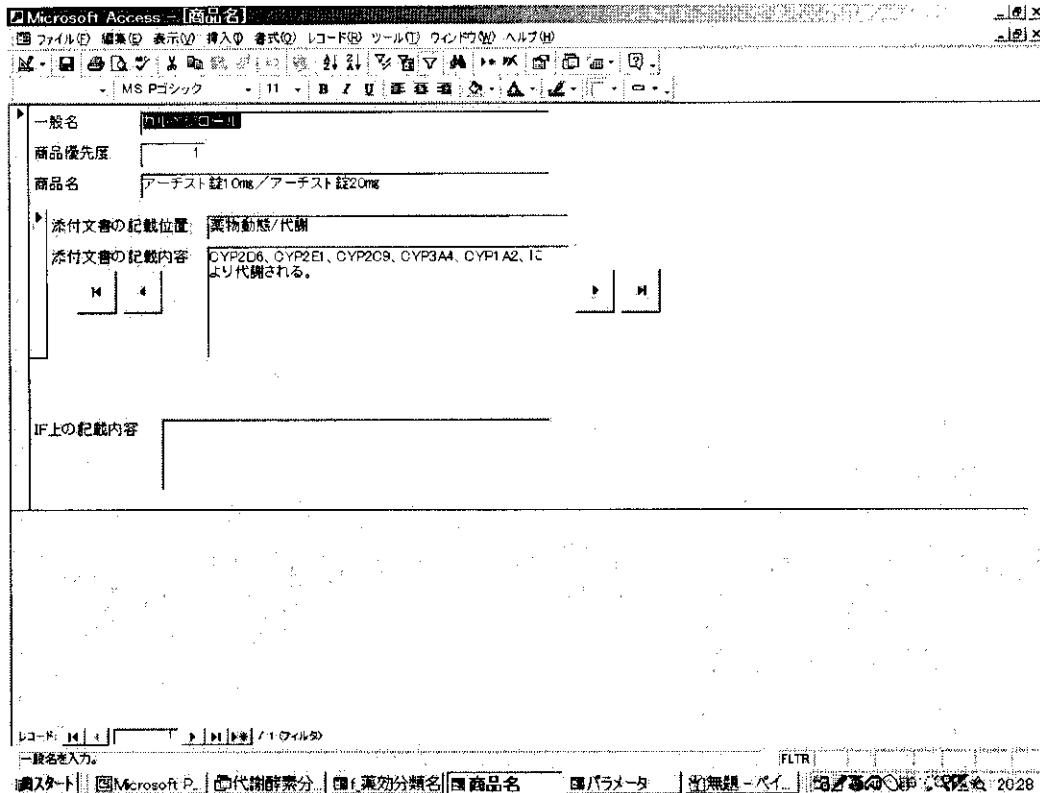


図6

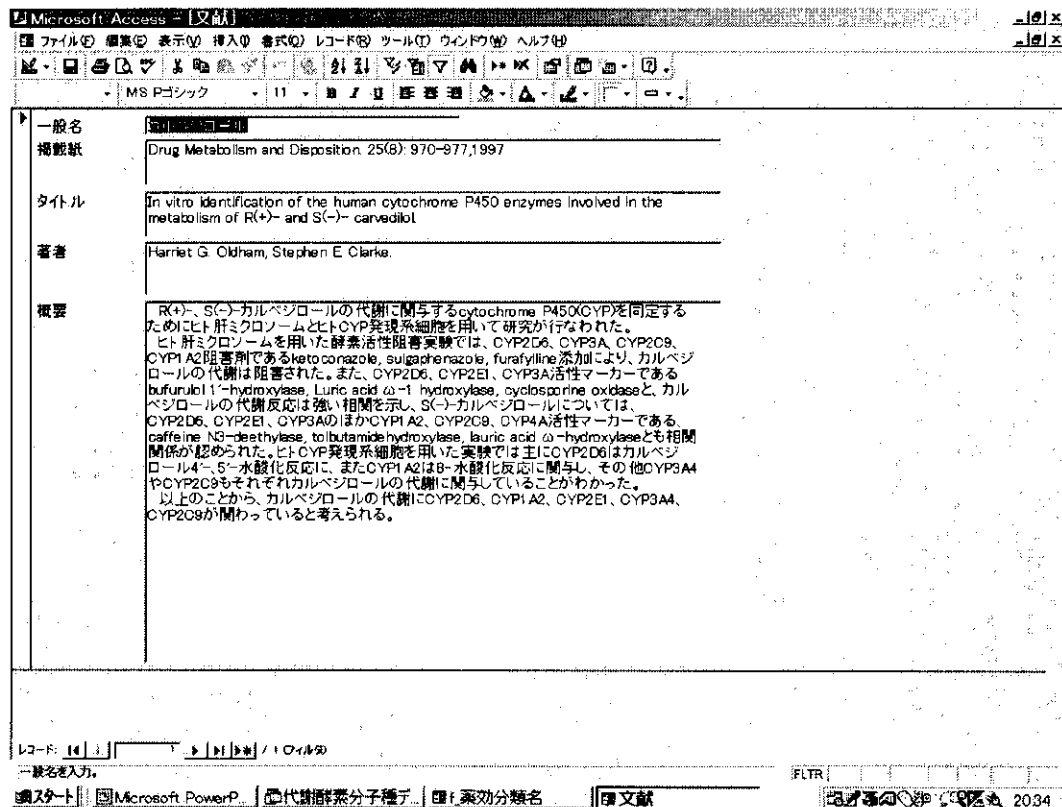


図7

一般名	血漿蛋白結合率		
Cmax	健康人に20mgを2週間連続投与した場合。 41.3±6.4ng/ml	KI-in vivo	ND
AUC	健康人に20mgを2週間連続投与した場合。 248.0±54.3ng·h/ml	KI-in vitro	ND
t1/2	健康人に単回投与した場合。 10mg:4.26±1.43hr(β相) 20mg:8.03±1.92hr(β相)	Km-in vivo	ND
Ka	健康人に単回投与した場合。 10mg:7.266±3.293/h 20mg:3.052±0.815/h	Km-in vitro	ND
kβ	健康人に単回投与した場合。 10mg:0.815±0.126/h 20mg:0.368±0.044/h	備考	
分布容積	健康人に単回投与した場合。 10mg:247±33L 20mg:347±88L		
血漿蛋白結合率	94.2～96.1%(50～1000ng/mlの範囲)		

臨床成績に関する情報提供の在り方

分担研究者： 渡辺 亨 （国立がんセンター中央病院 内科医長）

研究協力者： 安藤正志 （国立がんセンター中央病院 内科医員）

研究要旨

添付文書等による臨床成績に関する情報提供の在り方として、医療用医薬品の毒性の情報提示に関する研究を実施した。有害事象を体系的に分類し、かつ個々の事象の程度を具体的な症状等に対応した grade で表現された評価基準を用い、併せて①種類、②重篤度、重症度、③頻度、④出現時期、⑤回復可能性、回復時期、⑥発現時の対応策の形式で表現することにより、医薬品の安全性についてより適切に情報提供し得ることが示唆された。このためには、有害事象を一定の基準を用いて評価し表現することが必要であると考えられる。

A. 研究目的

医療用医薬品の毒性に対する最適な臨床的対応を支援するため医療従事者に対して系統的かつ客観的な情報提供方法を検討する。とくに毒性の出現が不可避である細胞毒性抗悪性腫瘍薬（抗がん剤）を主たる検討対象とした。

B. 研究方法

1) 医薬品の毒性に関する用語の検討

日本、米国および EU 医薬品国際調和会議 (ICH)による医薬品の安全性情報の報告に関連する用語の定義¹⁾によれば、医薬品の投与に伴う毒性を示す用語として、

①**有害事象(Adverse Event)**：薬剤が投与された患者（被験者）に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと、薬剤との因果関係の有無は問わない、

②**薬物有害反応 (Adverse Drug Reaction)**：通常の投与量で生じるすべての有害かつ意図

しない、薬剤に対する反応で、因果関係がある、または因果関係が否定できないもの、

③**副作用(Side Effect)**：薬剤の主作用以外の作用を示す、

④**毒性(Toxicity)**：薬剤の有害な影響の総称であり因果関係を論ずる必要のない状況で用いられるもの、が定義されている。

これらの用語の中で、従来は副作用が主に用いられていた。しかし、副作用は主作用以外のすべての作用を指すため、有用な副作用（例：medroxyprogesterone acetate (Hysron H)による骨髄保護作用）という場合もあり、紛らわしいため現在では世界的に医薬品の投与に伴って認められる好ましくない事項を示す用語として有害事象が主に用いられている。

2) 医薬品添付文書における毒性に関する情報提供の現状分析

医師が医薬品を処方する際考慮しなければ

ならないことは、①どのような毒性が(種類)、②どれくらいの重さで(重篤度)、③薬剤投与よりどれくらい経って(時期)、④どれくらいの割合で出現し(頻度)、⑤いつ頃回復するか(可逆性とその回復時期)、および⑥毒性発現時の対処方法である。また、問題となる毒性が異なる投与方法や薬剤相互作用により増強するか、などについても考慮しなければならない。現行の医薬品添付文書は、平成9年4月に厚生省薬務局より発令された通知^{2~4)}に基づき、副作用(有害事象)に関する情報提示が行われている。すなわち、警告、禁忌、および使用上の注意の項目において副作用(有害事象)に関する記載がされている。さらに、使用上の注意の4.副作用の項目において、重大な副作用、およびその他の副作用の2項目に分け、国内および海外で認められた副作用(有害事象)の記載がなされている。

上述した医薬品を処方する際に考慮すべき6つの観点から現行の医薬品添付文書における有害事象の記載を検討すると、

- ・ 様々な種類の副作用が体系的に記載されておらず、項目の単なる羅列となっているため、該当する医薬品は主にどのような有害自称が発現するのか理解しにくいこと。
- ・ 発現する有害事象の重篤度に関する記載が曖昧であること、
- ・ 有害事象の発現時期に関する記載が少ないこと、
- ・ 有害事象の可逆性とその回復時期に関する記載が少ないこと、
- ・ 有害自称に対する対処方法に関する記載が曖昧であること、

について情報提示の方法を改善すべきであると考えられた。

3) 医薬品の添付文書における副作用情報の記載の統一について

2)の項で挙げたような理由より、現行の医薬

品添付文書による有害事象の提示方法では医療関係者による当該医薬品の有害事象に関する特性の理解を困難にしていると予想される。有害事象の特性について、専門知識をもつ医療関係者が短時間で重要なポイントが把握可能であり、理解しやすいような形で情報提示するためには、医薬品添付文書において統一された様式に従って有害事象情報が記載される必要があると思われる。

先に述べた医師が医薬品を処方する際に考慮すべき観点から有害事象に関して添付文書に記載する必要があると考えられる項目は、①種類、②重篤度、重症度、③頻度、④出現時期、⑤回復可能性、回復時期、⑥発現時の対応策、等である。

4) 抗がん剤について

悪性腫瘍に対する全身療法に用いられる抗がん剤は治療域と中毒域が極めて近接しているか、あるいはそれらが逆転している薬剤も存在している。毒性の出現頻度や程度の観点から見て、降圧剤などの一般的に広く用いられている薬剤と比較して、抗がん剤は異なる特性を持つ薬剤である。抗がん剤を投与する際には、薬剤投与による risk-benefit balance が十分に勘案される。その際には、薬剤投与に伴う毒性に関する適切な把握が必須である。

5) 抗がん剤投与に伴う毒性の評価規準

毒性を客観的に評価、記録、報告する基準が求められてきた。米国の National Cancer Institute (NCI) の一部門である Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP)により、NCI が主導で行うがんの臨床試験において毒性の基準として1982年に Common Toxicity Criteria(NCI-CTC)が作成された。現在は、1999年に NCI-CTC version 2.0へ改訂され⁵⁾、がんの臨床試験における毒性の評価基準として世界的に定着しつつある。この NCI-CTC

version 2.0 は、①毒性を体系的に 24 のカテゴリーに分類(表 1)、②個々の毒性の程度を grade で表現(表 2)、③grade に対応して具体的な症状および臨床検査値異常が表現されている(表 3)、等の特徴を有しており、また最近では厚生労働省がん研究助成金指定研究班である日本臨床腫瘍研究グループによる日本語訳も出版されている⁶⁾。

C. 研究結果

医薬品を処方する際に考慮すべき点を踏まえた上で NCI-CTC version 2.0 を用いた記載様式を検討した。

1) カテゴリーによる有害事象項目記載

表 4 に抗がん剤であるパクリタキセル(商品名：タキソール)の有害事象を NCI-CTC version 2.0 のカテゴリーにより並べ替えたものを示す。このように有害事象の項目を定めたカテゴリーにより体系的に列記することにより、該当する医薬品の有害事象の特性がより把握しやすくなると思われる。

2) 有害事象の具体的な記載について

有害事象の記載の具体例として、嘔吐を例にとり①種類、②重篤度、重症度、③頻度、④出現時期、⑤回復可能性、回復時期の様式で記載する。

消化器系：嘔吐

程度： grade 1/2 (80%)、3/4 (20%)

頻度：75%(うち grade 3/4 15%)

発現期間(中央値、範囲)：3 日 (1~7)

持続期間(中央値、範囲)：5 日 (1~10)

該当する医薬品の投与により認められる有害事象のうち頻度の高いもの、および重篤で注意を要する事象を上記の様式で記載することにより、より具体的な理解が可能となると思われる。

3) 現行添付文書における有害事象の表現

薬剤投与に伴って認められる爪の変化に関する抗がん剤の現行の添付文書での記載を以下に示す。

シクロフォスファミド (商品名：エンドキサン)：爪の変形・変色

パクリタキセル (商品名：タキソール)：爪の変色、爪の障害

ドセタキセル (商品名：タキソテール)：爪の異常

ここで示したように現行の医薬品添付文書では爪の変化の表現がまちまちである。このように同一の有害事象を添付文書によって様々な用語で表現することは混乱を招くので、用語を統一すべきであると思われる。なお、NCI-CTC version 2.0 では、爪の変化に関する程度の評価は以下のとおりである。

grade 0：正常

grade 1：変色/隆起/陥凹 (匙状爪)

grade 2：爪の部分/完全欠損または爪床痛

4) 有害事象の程度に応じた対応方針の表現について

表 5 にタキサン系抗がん剤投与に伴って認められるアレルギー反応/過敏症に対する対応方針の例を示す。NCI-CTC version 2.0 では、有害事象の程度(grade)が具体的に表現されているため、その程度による具体的な対応方針についての記載が可能となると思われる。

D. 考察

今回、医薬品の有害事象に関して、抗がん剤の有害事象評価の世界的な統一基準となりつつある NCI-CTC version 2.0 を用いて、体系的、より具体的な情報提示方法について検討を行った。この検討から統一した基準を用いて医薬品の有害事象を表現することにより、現行の医薬品添付文書と比較して有害事象への対応を含めた、具体的な情報提示が可能であること

が示唆された。今回の検討より、今後、以下に述べる点についてさらに検討を重ねる必要があると考えられる。

1. 医薬品添付文書における有害事象での表記について

ICH の施行に伴い、医薬品の安全性情報を示す用語として有害事象が世界的に用いられている。しかし、国内における現行の医薬品添付文書では副作用という用語が用いられている。副作用という用語は、既に述べたように有害あるいは有益な作用に関係なく、用いられ、紛らわしいため、国内においても今後、医薬品添付文書において安全性情報を示す用語として有害事象を用いるべきであると考えられる。

2. 一定の評価規準による有害事象の記載について

統一した評価規準により評価された有害事象を医薬品添付文書等で用いることにより他の薬剤における有害事象の程度を客観的に比較可能となり、より適切な情報提供をはかることが可能であると考えられる。今回の検討で用いた NCI-CTC version 2.0 のような、体系的な有害事象の分類、および有害事象の程度を具体的に表現された評価規準を検討すべきであると考えられる。

3. 有害事象の表現の統一

現行の医薬品添付文書では同じ内容の有害事象を示すのに添付文書で様々な用語が用いられている。最近では、医薬品副作用・感染症症例報告書に ICH による国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)⁷⁾が用いられているが、有害事象の程度に対応した用語は規定されていない。NCI-CTC version 2.0 のように個々の有害事象を項目、および程度に対応した具体的な症状等で表現する必要があると考えられる。

E. 結論

有害事象を体系的に分類し、かつ個々の事象の程度を具体的な症状等に対応した grade で表現された評価規準を用い、併せて①種類、②重篤度、重症度、③頻度、④出現時期、⑤回復可能性、回復時期、⑥発現時の対応策の形式で表現することにより、医薬品の安全性をより適切に情報提供し得ることが示唆された。このためには、有害事象を一定の規準を用いて評価し表現することが必要であると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

該当なし。

H. 参考資料

- 1) 「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」：薬審第 227 号、平成 7 年 3 月 20 日付
- 2) 「医療用医薬品添付文書の記載要領について」：薬発第 606 号、平成 9 年 4 月 25 日付
- 3) 「医療用医薬品の使用上の注意の記載要領について」：薬発第 607 号、平成 9 年 4 月 25 日付
- 4) 「医療用医薬品添付文書の記載要領について」：薬安第 59 号、平成 9 年 4 月 25 日付
- 5) <http://ctep.info.nih.gov/>
- 6) 福田治彦、西條長宏：NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版-第 2 版について、癌と化療、28: 1993, 2001
- 7) 「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」：医薬案第 164 号、平成 11 年 12 月 28 日付

表 1. NCI-CTC (version 2.0)における有害事象のカテゴリー

1.	アレルギー/免疫	Allergy/Immunology
2.	聴覚器/聴力	Auditory/Hearing
3.	血液/骨髄	Blood/Bone Marrow
4.	心血管系 (不整脈)	Cardiovascular (arrhythmia)
5.	心血管系 (一般)	Cardiovascular (general)
6.	凝固	Coagulation
7.	全身症状	Constitutional Symptoms
8.	皮膚科/皮膚	Dermatology/Skin
9.	内分泌	Endocrinology
10.	消化器系	Gastrointestinal
11.	出血	Hemorrhage
12.	肝臓	Hepatic
13.	感染/発熱性好中球減少	Infection/Febrile Neutropenia
14.	リンパ管系	Lymphatic
15.	代謝/検査	Metabolic/Laboratory
16.	筋骨格系	Musculoskeletal
17.	神経学	Neurology
18.	眼球/視覚	Ocular/Visual
19.	疼痛	Pain
20.	肺	Pulmonary
21.	腎/泌尿生殖器	Renal/Genitourinary
22.	二次悪性腫瘍	Secondary Malignancy
23.	性/生殖機能	Sexual/Reproductive Function
24.	症候群	Syndromes

表 2. 有害事象の grade 表記 (参考資料 6)による)

toxicity grade	重篤度	severity
0	なし	none
1	軽度	mild
2	中等度	moderate
3	重度	severe
4	生命危機	life-threatening
5	死亡	death

表 3. 有害事象 grade の具体的内容の例 (参考資料 6)による)

消化器系	0	1	2	3	4
嘔吐	なし	治療前に比し 24 時間あたり 1 回多い	治療前に比し 24 時間あたり 2-5 回多い	治療前に比し 24 時間あたり ≥6 回多い; 又は静脈内 輸液を要する	経静脈的栄養 を要する 又は集中治療 を要する病態 循環動態性虚脱
肝臓					
SGPT(ALT)	WNL	>ULN-2.5xULN	>2.5-5.0xULN	>5.0-20.0xULN	>20.0xULN

WNL:施設基準値範囲内、ULN:施設基準値上限

表4 カテゴリーによる有害事象項目の並べ替え

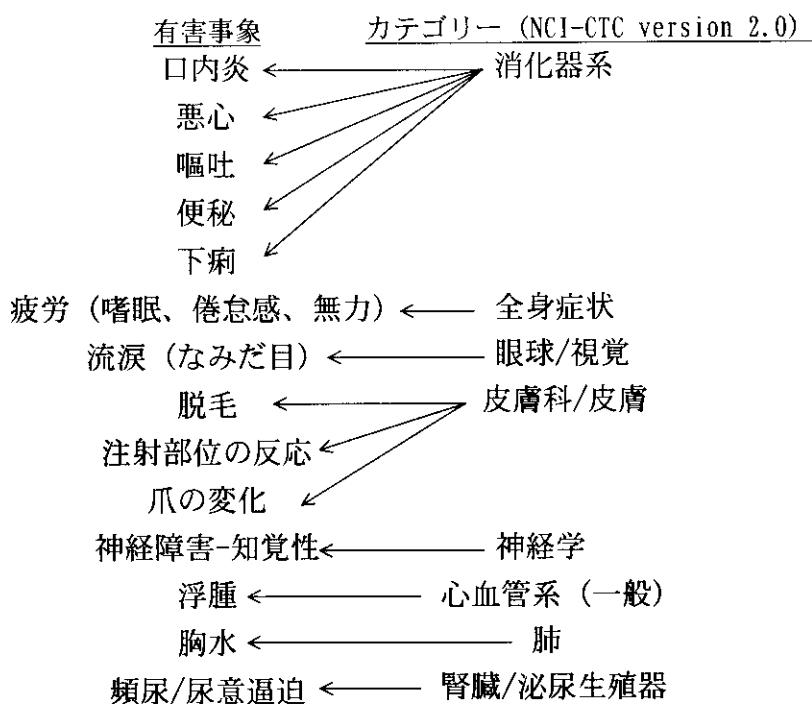


表5. タキサン系抗癌剤によるアレルギー反応/過敏症に対する処置の具体的指針

程度	grade 1	grade 2	grade 3
症状	一過性の発疹 <38°Cの薬剤熱	蕁麻疹 ≥38°Cの薬剤熱 症状がない気管支痙攣	蕁麻疹の有無によらず 非経口的治療を要する 症状のある気管支痙攣 アレルギーによる 浮腫/血管性浮腫
直後 処置	点滴緩徐 投与完遂	点滴一旦中止 デカドロン、抗ヒ剤 徐々に再開	点滴中止 デカドロン、抗ヒ剤 エピネフリン 気管支拡張剤
次回 処置	前投薬デカドロン 追加	前投薬デカドロン 追加	治療中止