

B. 研究方法

【薬物動態】の記載内容について、(1) TDM 対象薬(67 枚)と TDM 対象外薬(内服薬 30 枚、注射薬 32 枚、外用薬 28 枚)、(2) TDM 対象薬の先発品(塩酸バンコマイシン 2 剤、バルプロ酸製剤 6 剤)と後発品(塩酸バンコマイシン 5 剤、バルプロ酸製剤 5 剤)、を比較検討した。また、薬物代謝酵素(チトクロム P450s(CYPs)、UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT))分子種の遺伝子多型を取り上げ、基質薬物の体内動態に及ぼす影響について整理した。なお、添付文書はいずれも平成 14 年 12 月現在で改訂新版のものを用いた。

C. 研究結果

TDM 対象外薬について、添付文書の【薬物動態】の記載内容に関して情報提供の現状を調査した結果、1) ADME に関する情報などの基本的情報でさえ記載頻度は 10~40%に過ぎず、全体的に記載内容が乏しいこと、2) 添付文書間で記載項目が統一されていないこと、3) TDM 対象薬に比べ記載内容が乏しいこと、4) 内服薬、注射薬と比較して外用薬で記載内容が乏しいこと、が明らかとなった(表1、2)。具体的には、TDM 対象薬に比べて、血中濃度推移から算出される半減期、分布容積、消失クリアランスに関する情報が少なかった。同様に、食事の影響や吸収、分布、代謝、排泄に関する情報の記載頻度も少ないことが明

表 1 TDM 対象外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									
		経時変化	AUC	T _{max}	C _{max}	C _{min}	T _{1/2}	V _d	CL	蛋白結合率	その他
TDM 対象外薬											
内服薬	30	16	11	23	21	1	24	2	2	12	9
注射薬	32	11	10	16	18	0	20	3	4	9	9
外用薬	28	12	2	7	8	0	5	1	1	1	0
Total	90	29	23	46	47	1	49	6	7	22	18
(%)	100.0	32.2	25.6	51.1	52.2	1.1	54.4	6.7	7.8	24.4	20.0
TDM 対象薬											
	67	33	28	48	47	7	47	13	13	25	16
	100.0	49.3	41.8	71.6	70.1	10.4	70.1	19.4	19.4	37.3	23.9

表 2 TDM 対象外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	病態時	高齢者
TDM 対象外薬								
内服薬	30	3	5	6	23	22	8	1
注射薬	32	0	1	15	13	12	7	4
外用薬	28	0	4	4	2	6	0	0
Total	90	3	10	25	38	40	15	5
(%)	100.0	3.3	11.1	27.8	42.2	44.4	16.7	5.6
TDM 対象薬								
	67	8	9	23	38	49	19	3
	100.0	11.9	13.4	34.3	56.7	73.1	28.4	4.5

らかとなった。

また、先発品と後発品に関して記載内容を比較した。ここでは、TDM 対象薬である塩酸バンコマイシンとバルプロ酸製剤を取り上げた。結果を表3、4に示した。塩酸バン

コマイシンの場合、先発品 2 剤では、薬物動態に関してある程度の情報が記載されていた。しかしながら、後発品では記載内容が非常に粗末であり、5 剤中 4 剤で薬物動態に関する情報が記載されていなかった。

表 3 TDM 対象薬の先発品と後発品における添付文書【薬物動態】記載情報 1：塩酸バンコマイシン

	先発品			記載頻度	後発品					記載頻度
	塩酸バンコマイシン	塩酸バンコマイシン (キット)			ストラシン	バンコマイシン 「NEEK」	塩酸バンコマイシン 「メルク」	バンコマイシン	ソルレイン	
血中濃度										
グラフ	○	○	2/2	—	○	—	—	—	—	1/5
AUC	○	○	2/2	—	○	—	—	—	—	1/5
Tmax	—	—	0/2	—	—	—	—	—	—	0/5
Cmax	○	○	2/2	—	○	—	—	—	—	1/5
Cmin	○	○	2/2	—	○	—	—	—	—	1/5
T1/2	○	○	2/2	—	—	—	—	—	—	0/5
Vd	○	○	2/2	—	—	—	—	—	—	0/5
CL	○	○	2/2	—	—	—	—	—	—	0/5
蛋白結合率	○	○	2/2	—	—	—	—	—	—	0/5
その他	—	—	0/2	—	—	—	—	—	—	0/5
食事効果										
吸収	—	—	0/2	—	—	—	—	—	—	0/5
分布	○	○	2/2	—	—	—	—	—	—	0/5
代謝	○	○	2/2	—	—	—	—	—	—	0/5
排泄	○	○	2/2	—	—	—	—	—	—	0/5
病態時	○	○	2/2	—	—	—	—	—	—	0/5
高齢者	—	—	2/2	—	—	—	—	—	—	0/5

表 4 TDM 対象薬の先発品と後発品における添付文書【薬物動態】記載情報 2：バルプロ酸

	先発品						記載頻度	後発品					記載頻度
	デバケン	デバケン 錠剤	デバケンR	デバケン シロップ	セレニカR	セレブ シロップ		エビレナート	セボトボル	サノテン	エスダフル	エビレナート 注射液	
血中濃度													
グラフ	○	○	○	○	—	○	5/6	○	—	—	—	○	2/5
AUC	○	○	○	○	○	○	6/6	○	—	—	—	○	2/5
Tmax	○	○	○	○	○	○	6/6	○	○	—	○	○	4/5
Cmax	○	○	○	○	○	○	6/6	○	○	—	○	○	4/5
T1/2	○	○	○	○	—	○	5/6	○	○	—	○	○	4/5
Vd	○	○	○	○	—	—	4/6	—	—	—	—	—	0/5
CL	○	○	○	○	—	—	4/6	—	—	—	—	○	1/5
蛋白結合率	○	○	○	○	—	—	4/6	—	—	—	—	○	1/5
その他	—	—	—	—	○	—	1/6	○	—	—	—	○	2/5
食事効果													
吸収	—	—	—	—	—	—	0/6	—	—	—	—	○	1/5
分布	○	○	○	○	—	—	4/6	—	—	—	—	○	1/5
代謝	—	—	—	—	○	—	1/6	—	—	—	—	—	0/5
排泄	○	○	○	○	○	—	4/6	—	—	—	—	○	1/5
病態時	—	—	—	—	—	—	0/6	—	—	—	—	—	0/5
高齢者	—	—	—	—	—	—	0/6	—	—	—	—	—	0/5

バルプロ酸製剤の場合でも同様に、後発品における記載内容は非常に粗末であった。

さらには、薬物代謝酵素(チトクロム P450s (CYPs)、UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT))分子種の遺伝子多型を取り上げ、基質薬物の体内動態に及ぼす影響について整理した。表5には、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、UGT1A1 について、日本人における遺伝子型頻度(代謝能が低いと推定される比率)、代表的な基質薬物および遺伝子型の影響をまとめた。これらの薬物代謝酵素については、海外での報告も含め、少なくとも6カ所の遺伝子変異が報告されていた。また、表5に示したように、薬物体内動態と遺伝子多型との相関が証明されていることから、薬物投与後の治療効果もしく

は副作用発現における個人差を説明できる要因として遺伝子多型は非常に重要であると考えられた。

D. 考察

患者個々に対して、最適な薬剤を選択し、必要十分量を過不足なく的確にする投与する為には、各種病態下における薬物投与後の吸収、分布、代謝、排泄動態を把握しておくことが非常に重要であり、このための情報源である添付文書の【薬物動態】の記載内容が充実すべきであることについては論を待たない。しかしながら、本研究により、特に TDM 対象外薬において、記載内容が非常に乏しいことが明らかとなった。また、TDM 対象薬であっても、後発品における記載内容が

表5 CYP分子種の代表的基質薬剤と遺伝的多型の影響

Enzyme	Substrate	Effect	Reference
CYP1A2	Theophylline		
CYP2A6	Tegafur	TegafurのAUC増大	Digo et al. (2000) Digo et al. (2002)
CYP2C9 (Poor Metabolizer: 4%)			
	Phenytoin	V _{max} 低下 遺伝子型による投与設計可能	Odani et al. (1997), Mamiya et al. (1998) Odani et al. (1997)
	Losartan	AUC(Losartan)/AUC(E-31174)増大	Yasar et al. (2002)
	Tolbutamide	T _{1/2} 延長、C _{Lo} 低下 AUC増大	Sullivan-Klose et al. (1996) Lee et al. (2002)
	Warfarin	低投与量で効果大	Takahashi et al. (2002)
CYP2C19 (Poor Metabolizer: 15-20%)			
	Diazepam		
	Omeprazole	血中濃度上昇 遺伝子型によりピロリ除菌療法効果大	Tanigawara et al. (1999) Tanigawara et al. (1999), Kita et al. (2002)
	Lansoprazole	血中濃度上昇	Sakai et al. (2001)
	Phenytoin	K _m 値上昇 V _{max} 低下、遺伝子型による投与設計可能	Mamiya et al. (1998) Odani et al. (1997)
CYP2D6 (Poor Metabolizer: 1%)			
	Propranolol		
	Metoprolol	血中濃度上昇	Huang et al. (1999)
	Haloperidol		
	Thiridazine		
	Venlafaxine	AUC増大	Fukuda et al. (2000)
UGT1A1			
	CPT11	AUC(SN-38)/AUC(SN-38G)低下	Ando et al. (2002)

非常に粗末であることが明らかとなった。

近年、いくつかの薬物代謝酵素について、遺伝子型と薬物体内動態もしくは治療効果・副作用発現とが相関するという報告が集積している。この点に関しても、文献報告を調査した結果、表5に示したように、薬物体内動態と遺伝子多型との相関が証明されていることから、薬物投与後の治療効果もしくは副作用発現における個人差を説明できる要因として遺伝子多型は非常に重要であると考えられた。しかしながら、大部分の報告は薬物体内動態との相関解析に留まっており、治療効果もしくは副作用発現との相関を直接的に証明した報告は現時点では多くはなかった。また、多くの医療機関で遺伝子診断を実施する社会的環境も整っていないこと、遺伝子型診断が診療行為として保険上認められていないこと、なども考え合わせると、現時点では、遺伝子多型との相関に関する情報を添付文書に記載することは時期尚早であると考えられた。

E. 結論

医療関係者にとって活用しやすい医療用医薬品添付文書の情報体系を構築することを目的として、添付文書の【薬物動態】の記載内容に関して情報提供の実態を調査した結果、記載内容が必ずしも十分ではないことが明らかとなった。特に、TDM 対象外薬もしくは後発品において記載内容が乏しかった。TDM 対象薬の場合、後発品であっても、薬物動態に関する情報は必要不可欠であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) T. Nakamura, T. Sakaeda, N. Ohmoto, Y. Moriya, C. Komoto, T. Shirakawa, A. Gotoh, M. Matsuo, K. Okumura, Gene Expression Profiles of ABC Transporters and Cytochrome P450 3A in Caco-2 and Human Colorectal Cancer Cell Lines, *Pharm. Res.*, 20, 321-324 (2003).
- 2) A. Wada, T. Sakaeda, K. Takara, M. Hirai, T. Kimura, N. Ohmoto, J. Zhou, T. Nakamura, H. Kobayashi, N. Okamura, T. Yagami, K. Okumura, Effect of St John's Wort and hypericin on cytotoxicity of anticancer drugs, *Drug Metab Pharmacokinet.*, 17, 467-474, (2002).
- 3) M. Horinouchi, T. Sakaeda, T. Nakamura, Y. Morita, T. Tamura, N. Aoyama, M. Kasuga, K. Okumura, Significant Genetic Linkage of *MDR1* Polymorphisms at Positions 3435 and 2677: Functional Relevance to Pharmacokinetics of Digoxin, *Pharm. Res.*, 19, 1579-1583 (2002).
- 4) Y. Moriya, T. Nakamura, M. Horinouchi, T. Sakaeda, T. Tamura, N. Aoyama, T. Shirakawa, A. Gotoh, S. Fujimoto, M. Matsuo, M. Kasuga, K. Okumura, Effects of Polymorphisms of *MDR1*, *MRP1*, and *MRP2* Genes on Their mRNA Expression Levels in Duodenal Enterocytes of Healthy Japanese Subjects. *Biol. Pharm. Bull.*, 25, 1356-1359, 2002.
- 5) T. Sakaeda, T. Nakamura, M. Hirai, T. Kimura, A. Wada, T. Yagami, H. Kobayashi, S. Nagata, N. Okamura, T. Yoshikawa, T. Shirakawa, A. Gotoh, M. Matsuo, K. Okumura, *MDR1* Up-regulated by Apoptotic Stimuli Suppresses Apoptotic Signaling. *Pharm. Res.*, 19, 1323-1329, 2002.
- 6) Y. Tanigawara, T. Kita, N. Aoyama, M. Gohara, F. Komada, T. Sakai, M. Kasuga, H. Hatanaka, T. Sakaeda, K. Okumura, *N-Acetyltransferase 2* Genotype-Related Sulfapyridine Acetylation and Its Adverse Events. *Biol. Pharm. Bull.*, 25, 1058-1062, 2002.
- 7) T. Kita, T. Sakaeda, N. Aoyama, T. Sakai, Y. Kawahara, M. Kasuga, K. Okumura, Optimal Dose of Omeprazole For CYP2C19 Extensive Metabolizers in Anti-*Helicobacter pylori* Therapy: Pharmacokinetic Considerations. *Biol. Pharm. Bull.*, 25, 923-927, 2002.
- 8) K. Takara, T. Sakaeda, T. Yagami, H. Kobayashi, N. Ohmoto, M. Horinouchi, K. Nishiguchi, K. Okumura, Cytotoxic Effects of 27 Anticancer Drugs in Hela and *MDR1*-Overexpressing Cell Lines. *Biol. Pharm. Bull.*, 25, 771-778, 2002.
- 9) T. Nakamura, T. Sakaeda, M. Horinouchi,

T.Tamura, N Aoyama, T.Shirakawa, M.Matsuo, M.Kasuga, K.Okumura, Effect of the Mutation (C3435T) at Exon 26 of the *MDR1* Gene on Expression Level of MDR1 Messenger Ribonucleic Acid in Duodenal Enterocytes of Healthy Japanese Subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 71, 291-303, 2002.

10) K.Takara, M.Kakumoto, Y.Tanigawara, J.Funakoshi, T.Sakaeda, K.Okumura, Interaction of digoxin with antihypertensive drugs *via* MDR1. *Life Sci.*, 70, 1491-1500, 2002.

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

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、**pharmacodynamics (PD)**面ではニューキノロン系抗菌薬・レボフロキサシンを、また **pharmacokinetics (PK)**面では HIV プロテアーゼ阻害薬・リナビル、マイナートランキライザー・アルプラゾラムおよび AT1 受容体拮抗薬・テルミサルタン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、PD 面では起こり得る症状の重篤度に関する具体性の欠如が、また PD 面および PK 面の双方で投与量減量のめやすに関する具体性の欠如が示された。一方、*in vitro* 試験に基づいて予測された AUC の変動率や、臨床試験で実測された動態パラメータが「併用注意」の根拠情報として記述されているケースは、添付文書の今後の在り方を占う上で評価できるものと考えられた。

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、併用禁忌、併用注意、**pharmacodynamics**、**pharmacokinetics**

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在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, PK**) 面の機序によるものと薬力学 (**pharmacodynamics, PD**) 面のそれとに大別されるが、昨年度はこのうち PK 面の機序による相互作用に焦点を当てて解析を行い、次のような成果を得た。すなわち、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や、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のあることを明らかにするとともに、電子媒体上に掲載すべき詳細情報の在り方を提案した¹⁾。

本年度は、引き続き PK 面からの添付文書記述内容の解析を推進するとともに、さらに PD 面のそれにも焦点を当てて併用禁忌と併用注意の記述内容の問題点を検証した。

B. 研究方法

慶應義塾大学病院で現在採用中、もしくは以前に採用されていた医薬品のうち、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) に収載されている医薬品と一致した 92 品目を対象とした。なお併用禁忌薬はなく、併用注意薬のみが収載されている医薬品についても必要に応じて調査対象に加えた。

これらのうち、PK 面では HIV プロテアーゼ阻害薬・リナビル (RTV)、マイナートランクライザー・アルプラゾラム (APZ) および AT1 受容体拮抗薬・テルミサルタン (TMS) を、また、PD 面ではニューキノロン系抗菌薬・ロメフロキサシン (LFLX)、シプロフロキサシン (CPFX)、ノルフロキサシン (NFLX) およびガチフロキサシン (GFLX)

の各添付文書に焦点をあて、昨年度同様に「併用を解析した。その際、特に検討対象とした併用禁忌」および「併用注意」の各項の記述内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、発現し得る変動の程度や、それに対する対処法が具体的に述べられているか？
3. PK 面で認められた変動の程度は、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. PD 面の例：ニューキノロン系抗菌薬・LFLX (レボフロキサシン) の場合

ニューキノロン系抗菌薬・LFLX 添付文書の相互作用の記述内容²⁾のうち、非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAID) との併用による痙攣誘発に関する項の抜粋を Fig.1 に示す。ニューキノロン系抗菌薬の GABA 受容体結合阻害作用がこれら NSAIDs により増強され痙攣が誘発されること、すなわち PD 面での相互作用が機序として考えられているが、NSAIDs のうち、プロピオン酸系のフルルビプロフェンアキセチルとフルルビプロフェンおよびフェニル酢酸系のフェンブフェンは「併用禁忌」に、一方これらと同じ系統のジクロフェナク、アクロフェナク、ロキソプロフェン、ザルトプロフェンおよびプラノプロフェン等は「併用注意」に、それぞれ分類されていた。しかし、「併用禁忌」と「併用注意」のいずれの場合も、臨床症状・措置方法の欄は「痙攣を起こすおそれがある」との表現を基調とする画一的なものであり、実際に起こった事例に基づく情報であるのか、あくまで推測によるものであるのか、という具体性の判読は困難と判断された。

また、「併用禁忌」のフェンブフェンの場合は、「類縁化合物 (エノキサシン、ノルフロキサシン) との併用により、痙攣を起こすことがあるとの報告がある」と記述されており、これは、フェンブフェンとエノキサシンあるいはノルフロキサシンの併用症例で認められ

た痙攣誘発の事例を報じた厚生省(当時)薬務局安全課発行の医薬品副作用情報³⁾を根拠としたもので、LFLXの投与症例で実際に報告された事例ではなかった。

2. PK面の例:HIVプロテアーゼ阻害剤

RTV(リナビル)の場合

Fig.2は、HIVプロテアーゼ阻害薬・RTVの添付文書(2003年2月改訂第4版)⁴⁾における相互作用の記述内容の抜粋である。

「併用禁忌」に記載されている21品目の薬物は、*in vitro*試験⁵⁾でチトクロムP450に対するRTVの競合的阻害作用により血中濃度が大幅に上昇することが“予測”された場合や、実際のヒトでの併用試験の結果により重篤または生命に危険を及ぼすような事象、あるいは過度の呼吸抑制等が起こる“可能性”があるとして記述されていた。また、「併用注意」に記載されている薬物は、上記同様に*in vitro*試験⁵⁾に基づいて併用時のAUCの変化率が単独時の3倍以上と“予測”されたもので、措置方法としては投与量を減量するとともに、血中濃度のモニターや診察の回数を増やすなど慎重に投与することと記述されていた。

上述の併用時のAUCの“予測”は、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験⁵⁾で得られた阻害定数等を下記のRowlandの理論式⁶⁾に当てはめて求めた⁷⁾とされる。

$$R = \frac{AUC_{\text{comb}}}{AUC_{\text{alone}}} = \frac{1}{\frac{f_m}{I_i} + (1 - f_m)}$$

ここで、Rは併用時のAUC増加率、AUC_{comb}は併用時のAUC、AUC_{alone}は単独投与時のAUC、*f_m*は投与薬剤が拮抗阻害の起こる酵素で代謝される分率を

それぞれ表し、*I_i*は以下の式で表されるinhibitory indexを意味する

$$I_i = 1 + \frac{f_u \cdot I_{pl}}{K_i}$$

ここで、*I_{pl}*は血漿中の阻害剤濃度、*f_u*は血漿中の阻害剤の遊離型分率、*K_i*は阻害定数をそれぞれ表す。

RTVの添付文書における「併用禁忌」ならびに「併用注意」に該当する薬物は、上記理論式を用いて、Fig.3に示す「予想される影響の程度」に区分されていた^{4,7)}。しかし、「併用注意」の場合の減量のめやすに関する具体的な記述はなされていなかった。

一方、1998年8月作成のRTV添付文書(第1版)⁹⁾の「併用禁忌」にはマイナートランクライザー・APZが含まれていたが、Table1に概要を示すFryeらの報告⁸⁾ならびにGreenblattらの報告(APZのAUCの増加率2.5倍<併用注意収載基準=3倍)⁷⁾に基づいて、その後はRTVの添付文書から削除された。この点に関しては次のAPZの添付文書¹⁰⁾に関する項でも詳述する。

3. PK面の例:マイナートランクライザー・APZ(アルプラゾラム)の場合

Fig.4は、APZの添付文書における「使用上の注意」の自主改訂のお知らせ(2002年11月)¹⁰⁾のうち、相互作用の項の抜粋である。HIVプロテアーゼ阻害薬・RTVは、前項で述べた*in vitro*試験(チトクロムP450 3A阻害作用)⁵⁾に基づいてAPZのAUCを大幅に上昇させるとの“予測”から、当初は「併用禁忌」の項に分類され、過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる“可能性”があるとされていたが、APZを完全に削除したRTVの添付文書⁴⁾の場合とは異なり、APZの添付文書では自主改訂によりRTZ

は「併用注意」の項に移動された。その根拠とされたのは Table 1 (下段) に示す Greenblatt らによる APZ と RTV の健常人への併用投与試験の報告¹¹⁾である。

この自主改訂では、「併用注意」の項にイトラコナゾールおよびマレイン酸フルボキサミンが新たに追記された。いずれも、APZ との併用に関わる臨床試験成績に基づくもので、RTV のケースと同様に臨床症状の欄には「中枢神経抑制作用が増強するとの報告がある」との記述とともに、AUC やクリアランスなどの体内動態パラメータの変動率は記載されていた。しかし、相互作用誘発時の用量や、その回避に向けた減量のめやすの具体性は示されてはいなかった。

4. PK 面の例:AT1 受容体拮抗薬・TMS (テルミサルタン)の場合

AT1 受容体拮抗薬・TMS 添付文書¹²⁾における相互作用の記述内容のうち、「併用注意」とされるジゴキシンの場合を抜粋して Fig.5 に示す。「(TMS との)併用により血中ジゴキシンの濃度が上昇したとの報告があるので、血中ジゴキシンの濃度に注意すること(機序不明)」との記述の根拠となった原著論文¹³⁾によると、健常成人(外国人)12 名を対象にジゴキシンの 0.25 mg/日と TMS 120 mg/日を 1 日 1 回 7 日間併用投与された結果、Fig.6 に示すように 7 日目のジゴキシンの AUC、ピーク血中濃度およびトラフ血中濃度は、ジゴキシンの単独投与時に比べ、それぞれ 22%、50% および 13% 上昇したとされる。しかし、当該論文では、ジゴキシンの薬効・副作用の発現に関与する血中濃度はピーク値ではなくトラフ値であること、かつそのトラフ値の変動は有意ではないことから、事実上、臨床面の問題はないものと論述されていた。

D. 考察

1. 現状の問題点について

PD 面の相互作用の典型例として、NSAIDs の併用による痙攣誘発に関するニューキノロン系抗菌薬・LFLX 添付文書の記述に焦点を当てて調査した結果、「併用禁忌」と「併用注意」の文言がほぼ同じで、これらに区分する根拠情報の記載が曖昧であるか、もしくは明記されておらず、臨床上の重篤度の差を読者が判読でき得る内容とはなっていないと判断された。フルルビプロフェンアキセチルが「併用禁忌」とされた根拠は、LFLX との併用で実際に 2 例の痙攣誘発症例が認められたとの医薬品副作用情報³⁾によるもので、これにより活性本体であるフルルビプロフェンは自ずと禁忌に指定されたほか、フェンブフェンの場合は、LFLX と同系統のエノキサシンやノルフロキサシンとの併用時の痙攣誘発事例^{14) 15)}を根拠に禁忌とされたものと考えられた。一方「併用注意」の薬剤は、いずれも実際には痙攣誘発の事例が報告されていないケースと考えられた。

実際に発症した事例はもとより、未報告の組み合わせ例でも起こり得る危険性を考慮すること自体に異論はないが、「併用禁忌」あるいは「併用注意」とした根拠は簡潔に明記されるべきで、現状では両者の区別は臨場感をもって読者には伝わらず、この点は PK 面に焦点を当てて実施した昨年度の調査結果、すなわち抗真菌薬・イトラコナゾールとの併用によるスタチン系薬剤の横紋筋融解症発症に関する記述で指摘した事例¹⁾と同等と考えられた。

ただ、併用時に変動するパラメータ等の具体的根拠の提示は、PK 面での相互作用の場合に比べ PD 面でのそれはきわめて

困難なケースが多いと考えられることから、*in vitro* 試験や動物実験データ等を活用した方策が考慮されるべきであろう。

一方、“具体的根拠の明示”あるいは“*in vitro* 試験データの活用”という点では、PK面での相互作用に関する RTV 添付文書⁴⁾の記述内容が一つの指針となるものと考えられる。すなわち、RTV 添付文書の「併用禁忌」の文言は発症時の重篤度が高いこと、また「併用注意」の場合は体内動態がどの程度影響されるのかについての具体性が示されている。オーファンドラッグという背景をもつ RTV では相互作用に関する臨床報告数に限りがあることから、*in vitro* 試験を通してのパラメータの変動率の予測という手段が用いられているものと思われる。この場合、「併用注意」では“AUCが3倍を超えることが予測されるもの”という基準が鮮明に打ち出されており、読者側に臨場感を与える記述として評価できよう。

しかし、この“AUC>3倍”という基準の根拠については議論の余地が残されているほか、あくまで *in vitro* 試験からの予測に過ぎないとの脆弱性を備えているのも事実である。すなわち、*in vitro* 試験データ⁵⁾から当初「併用禁忌」と目された RTV と APZ の相互作用は、その後に報告された臨床試験成績^{8, 11)}に基づいて削除されたとの経緯や、このことにより、結果として相手薬である APZ の添付文書の記述(RTV は「併用禁忌」から撤去されたが「併用注意」には残された)¹⁰⁾との不一致を生じることになった事例である。特に後者の RTV と APZ 双方の添付文書間の記述内容の不一致は、AUC の変動の程度(単独時の 2.5 倍)が「注意」に相当するか否かについてのメーカー各社間の見解の相違に起因するものと考えられることから、その統一基準の設定

に向けて早急なる対策が必要であろう。

また、初期には強力な薬物代謝酵素阻害を示す一方でその後の連投により酵素誘導に転じる RTV のようなケース、つまり併用される期間に依存して相手薬の動態の様相は大きく異なる¹¹⁾場合には、APZ 添付文書のようにいかに AUC 等の数値が記述されたとしても、それは変動の一断片しか示していないことになる。また、AUC の増大を回避するには、用量をどの程度に減ずれば良いのかというめやすも含め、これらが具体性をもって読者に伝わるような工夫が今後必要と言えよう。

TMS とジゴキシンの「併用注意」の記述に関する問題点は、昨年度の報告¹⁾で明らかにしたプロトンポンプ阻害薬・ラベプラゾールと制酸薬との相互作用のケースと同様である。原著論文の内容を正當に吟味せずに添付文書に掲載される傾向が今なお根強いことを示唆するものと言えよう。

2. 在るべき記載様式について

前項で論じたように、PD 面の相互作用では、実際に発症した事例についての情報や、*in vitro* 試験あるいは動物実験データを根拠とした情報が、また PK 面の相互作用ではさらに減量のめやす等が添付文書紙面に簡潔に網羅されている必要がある。LFLX と NSAIDs および RTV と APZ の場合について、在るべき記載様式の案を以下に示す。

Fig.7は、医薬品副作用情報³⁾に基づき、どの程度の用量の LFLX とフルルビプロフェンアキセチルを併用時に何歳の患者にどのような症状を発現したかについて示した「併用禁忌」案と、マウスへの NSAIDs とニューキノロン系抗菌薬併用投与時の間代性痙攣誘発性におけるエノキサシン、ノルフロ

キサシンおよび LFLX の比較データ¹⁶⁾を根拠とした「併用注意」案である。また、Fig. 8は、健常成人を対象に実施された RTV と APZ の併用試験¹¹⁾での AUC の変動を根拠とした APZ 添付文書の「併用注意」案である。

いずれの案でも、限られた紙面ながら読者に臨場感を与えること、またやむを得ず非臨床試験データを代用する場合は最低限の根拠情報が伝わるよう工夫したものである。その上でさらに詳細な根拠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、Fig.8の案では減量すべき APZ の用量(RTV の併用を開始する際の初期用量)について処方医に具体性ある指針を与えるべく、AUC の変動率(2.5 倍)に基づいてその用量を約 1/2 と見積もり、その後の RTV による酵素誘導時には APZ を通常量に増量するよう記述している。

このほか、TMS とジゴキシンに関する“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

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、「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して提供する。
2. 根拠とすべき臨床上の知見が得られて

いない場合には、*in vitro* 試験や動物実験データからの予測値を各社間で統一した基準のもとにエビデンスとして、紙面もしくは URL に提示すべきである。

3. 「併用注意」については、対処法の具体性を簡潔に盛り込む。

4. PK 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、階層化情報には詳細データを盛り込む。

F. 健康危険情報

該当する内容は無い。

G. 研究発表

該当する発表は無い。

H. 参考資料

- 1) 谷川原祐介:厚生科学研究(医薬安全総合事業)「添付文書等による医療用医薬品に関する情報提供の在り方に関する研究」平成 13 年度研究報告書, 57-64 (2002).
- 2) ロメバクトカプセル 100 mg 添付文書 (2000 年 5 月改訂 第 4 版)
- 3) 厚生省薬務局 医薬品副作用情報 No.120, (1993).
- 4) ノービア・ソフトカプセル 100 mg 添付文書 (2003 年 2 月改訂 第 4 版)
- 5) G.N. Kumar, A.D. Rodrigues, A.M. Buko, J.F. Denissen: Cytochrome P450-mediated metabolism of the HIV-1 protease inhibitor ritonavir (ABT-538) in human liver microsomes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 277:423-431 (1996).
- 6) M. Rowland, S.B. Matin: Kinetics of drug-drug interactions. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 1:553-

- 567 (1973).
- 7) 新医薬品の「使用上の注意」の解説 ノービア・カプセル 100 mg. (1998).
- 8) R. Frye, R. Bertz, G.R. Granneman, J. Qian, J. Lamm, Dennis, J. Valdes: Effects of ritonavir on the pharmacokinetics and pharmacodynamics. 37th International Congress of Antimicrob. Agents Chemother. 12: Abstract A-59 (1997).
- 9) ノービア・ソフトカプセル 100 mg 添付文書(1998年 第1版).
- 10) コンスタン 0.4mg 錠 0.8mg 錠「使用上の注意」改訂のお知らせ(2002-No.10), 2002.
- 11) D.J. Greenblatt, L.L. von Moltke, J.S. Harmatz, A.L.B. Durol, J.P. Daily, J.A. Graf, P. Mertzanis, J.L. Hoffman, R.I. Shader: Alprazolam-ritonavir interaction: Implications for product labeling. Clin. Pharmacol. Ther. 67:335-341 (2000).
- 12) ミカルデイスカプセル 20mg/40mg 添付文書(2002).
- 13) J. Stangier, C-A.P.F. Su, M.G.C. Hendriks, J.J. van Lier, F.A.E. Sollie, B. Oosterhuis, J.H.G. Jonkman: The effect of termitan on the steady-state pharmacokinetics of digoxin in healthy male volunteers. J. Clin. Pharmacol. 40:1373-1379 (2000).
- 14) 厚生省薬務局 医薬品副作用情報 No.81 (1986).
- 15) 厚生省薬務局 医薬品副作用情報 No.98 (1989).
- 16) 野崎正勝: 新しいキノロン剤治療の現状と将来. けいれんとの関係. 化学療法の領域 17:64-72 (1991).

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
フルルピプロフェンアキセチル リップフェンロピオン	臨床症状：痙攣を起こすことがある。	機序：ニューキノロン系抗菌剤のGABA受容体結合阻害作用が、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により増強され、痙攣が誘発されることがある。
フルルピプロフェン フロベン ラボール等	臨床症状：フルルピプロフェンアキセチルとの併用により、痙攣を起こすおそれがあるとの報告がある。	機序：ニューキノロン系抗菌剤のGABA受容体結合阻害作用が、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により増強され、痙攣が誘発されることがある。
フェンブフェン ナブノール アンフェット等	臨床症状：類似化合物(エノキサシン、ノルフロキサシン)との併用より、痙攣を起こすことがあるとの報告がある。	機序：ニューキノロン系抗菌剤のGABA受容体結合阻害作用が、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により増強され、痙攣が誘発されることがある。

(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
フェニル酢酸系 非ステロイド性 消炎鎮痛剤(た だし、フェンブ フェンは併用禁 忌) ジクロフェナク アンフェナク等	臨床症状：痙攣を起こすおそれがある。	機序：ニューキノロン系抗菌剤のGABA受容体結合阻害作用が、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により増強され、痙攣が誘発されることがある。
プロピオン酸系 非ステロイド性 消炎鎮痛剤(た だし、フルルピ プロフェンアキ セチル、フルル ピプロフェンは 併用禁忌) ロキソプロフェン、 ザルトプロフェン、 ブラノプロフェン等	臨床症状：痙攣を起こすおそれがある。	機序：ニューキノロン系抗菌剤のGABA受容体結合阻害作用が、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により増強され、痙攣が誘発されることがある。

Fig. 1. LFLX添付文書における相互作用の記述のうち、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用に関する記述(一部改変)

3. 相互作用

本剤は肝チトクロームP450(CYP3A)と強い親和性を示し、他の薬剤(特にCYP3Aで代謝される薬剤)の代謝を競合的に阻害し、血中濃度を上昇させる可能性が高い。本剤の連用により肝チトクロームP450の各種アイソザイムを誘導する可能性もある。本剤は主に肝チトクロームP450(CYP3A)で代謝されるが、他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤投与による治療中に新たに他剤を併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど、用量に留意して慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。
(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等(一般名(代表的販売名))	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硫酸キニジン(硫酸キニジン) 塩酸ペリジル(ペパ)ロール) 酢酸フレカイニド(タンボコール) 塩酸プロパフェン(プロロン) 塩酸アミオダロン(アンクロン) ピモジド(オーラップ) ピロキシカム(フェルデン等) アンピロキシカム(フルカム) 酒石酸エルゴタミン (カフェルゴット等) メシル酸シドロエルゴタミン (シドエルゴット等) シサプリド(アセナリン等) テルフェナジン(トルルダン) アステミノール(ヒスマナール) リファブチン(国内未発売)	不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性があることが予測される。	本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。
ジアゼパム(セルシン等) クロラゼパム(レガラム) (レンドン) エスタゾラム(ユーロジン) フルラゼパム、塩酸フルラゼパム (インスミン、ダルメット等) トリアゾラム(ハルシオン等) ミダゾラム(ドルミカム)	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。	本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの催眠鎮静剤及び抗不安剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

1. クエン酸フェンタニル、リドカイン、エリスロマイシン、カルバマゼピン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、キニーネ、ベシル酸アムロジピン、塩酸ジルチアゼム、フェロジピン、塩酸ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、塩酸ペラミドール、ニルバジピン、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、メシル酸プロモグリブチン、シンバスタチン、シクロスポリン、タクロリム水和物、デキサメタゾン、クエン酸シナフィド(これらの薬剤は主に肝チトクロームP450(CYP3A)で代謝され、本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤のAUCが3倍を超えることが予測されるので、これらの薬剤の投与量を減量するとともに、血中濃度のモニターや診察の回数を増やすなど慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。
2. ワルファリン(カリウム)本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合ワルファリンのAUCが1.5倍を超えることが予測されるので、プロトロン時間測定等を行い、ワルファリン(カリウム)の減量を考慮すること(「薬物動態」の項参照)。
3. 他のHIVプロテアーゼ阻害剤(メシル酸サキナビル、硫酸インジナビル、メシル酸ネルフィナビル)本剤との併用により、サキナビルのC_{max}が20倍以上、AUCが50倍以上、インジナビルのC_{max}及びAUCが3~4倍、ネルフィナビルのC_{max}が1.5倍、AUCが2.5倍に上昇するとの報告がある。
4. クラリスロマイシン(本剤との併用によりクラリスロマイシンのAUCが上昇するとの報告がある。クラリスロマイシンの減量が必要となる場合がある)。
5. テオフィリン、エチニルエストラジオール本剤との併用によりテオフィリンのAUCが減少するとの報告がある。また、本剤との併用によりエチニルエストラジオールのAUCが減少するとの報告がある。これらの薬剤の増量が必要となる場合がある。
6. リファンピシン(リファンピシン)との併用により本剤のAUCが減少するとの報告がある。
7. ジダノン(ジダノン)はpH調整剤が処方されており、本剤と併用した場合、胃内pHの上昇により本剤の溶出性が低下するため、本剤との投与間隔を2.5時間以上あけること。
8. ジドブジン(ジドブジン)本剤との併用によりジドブジンのC_{max}及びAUCがそれぞれ減少するとの報告がある。
9. フルコナゾール(フルコナゾール)との併用により本剤のAUCが上昇するとの報告がある。
10. ジスルフィラム、シアナミド、外ロニダゾール等のジスルフィラム様作用を有する薬剤本剤はエタノール12%を含有するので、ジスルフィラムあるいはシアナミド-アルコール反応を起こすおそれがある。
11. タバコ(喫煙)により本剤のAUCが減少するとの報告がある。
12. セイヨウトギリ(セイヨウトギリ)含有食品(本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある)ので、本剤投与時はセイヨウトギリ含有食品を摂取しないよう注意すること。

Fig. 2 RTVの添付文書における相互作用記述内容

薬効分類	予想される影響の程度					
	併用禁忌	AUC 著明増加(>3倍)	AUC 中等度増加(1.5~3倍)	AUC 中等度増加あるいは減少	不明	AUC 減少の可能性
麻薬性鎮痛剤	メペリジン プロキシフェン	フェンタニル トラマドール ハイドロコドン			レボメタジール LAAM	コデイン モルヒネ ハイドロモルフィン
非ステロイド性鎮痛剤	ピロキシカム アンピロキシカム			ジクロフェナク フルルビプロフェン イブプロフェン インドメタシン	ナブメオン スリンダク	ケトプロフェン ナプロキセン ケトロラク
抗不整脈用剤	アミオダロン フレカイド オロバフェン キニジン エンカイド	リドカイン	ジピラゾ メキシレチン		ジゴキシン トカイド	
気管支拡張剤						テオフィリン
マクロライド系 抗生物質		エリスロマイシン	クラリスロマイシン			
血液凝固阻止 剤			R-ワルファリン	S-ワルファリン		
抗てんかん剤		カルバマゼピン	クロナゼパム エトスクシミド	フェノイ	フェノバルビタール	シバルブロックス ラモトリギン
三環系抗うつ 剤			アミトリアチリン クロミファン イミプラミン マプロチン ナルトリアチリン トリミファン デンラミン		ドクセピン	
催眠鎮静剤、 抗不安剤	アルプララム クロラゼパム リウム ジアゼパム エスタラム フルラゼパム ミタラム トリアラム ソルピデム					ロラゼパム オキサラム プロポフォール テマゼパム

Fig. 3 併用薬剤のAUCにおよぼすRTVの影響予測^{4, 7)}

Table 1. RTV と併用時の APZ の薬効・動態変動を報じた文献内容の比較

出 典	報 告 の 概 要
<p>R. Frye et al. 37th International Congress of Antimicrob. Agents Chemother. 12: Abstract A-59 (1997).</p>	<p>1000 mg/日のRTVを12日間連続投与し、その最終日に1 mgのAPZを単回投与したところ、APZ単独時に比べAUC 12%減少。RTVとの併用により、APZの鎮静時間は延長する可能性はあるが、併用禁忌とする正当性は認められない。</p>
<p>D.J. Greenblatt et al. Clin. Pharmacol Ther. 67:335-341 (2000).</p>	<p>800 mgのRTVを分4で1日のみ投与中に1mgのAPZを同時投与したところ、APZ単独時に比べAUC2.5倍に上昇。RTVはCYP3A1に対し阻害と誘導を示すため、投与期間依存的にAPZの動態は複雑に左右される。添付文書の警告文にはこの点が反映されるべきである。</p>

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)		
(4) HIVプロテアーゼ阻害剤(インジナビル、サトナビル等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)		
3. 相互作用		
本剤は肝薬物代謝酵素チトクロームP450 3Aで代謝される。		
(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
HIVプロテアーゼ阻害剤 インジナビル クリキサン [®] サトナビル ネビザ [®] 等	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。	チトクロームP450に対する競合的阻害により、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。
(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
リトナビル	本剤のAUC、クリアランス、半減期がそれぞれ2.5倍、0.41倍、2.2倍になり、中枢神経抑制作用が増強するとの報告がある。	本剤の肝臓での代謝が阻害されることが考えられている
イトラコナゾール	本剤のAUC、クリアランス、半減期がそれぞれ2.8倍、0.41倍、2.7倍になり、中枢神経抑制作用が増強するとの報告がある。	イトラコナゾールが本剤の肝薬物代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害することが考えられている。
マレイン酸フルボキサミン	本剤のAUC、クリアランス、最高血中濃度がそれぞれ2.0倍、0.51倍、1.9倍になり、中枢神経抑制作用が増強するとの報告がある。	本剤の肝臓での代謝が阻害されることが考えられている
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与		
(2) 妊娠後期の婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等の症状を起こすことがある。]		
——部：自主改訂による削除、____部：自主改訂による追記、_____部：自主改訂による表現変更		

Fig. 4 APZ添付文書の「使用上の注意」自主改訂についての通知文書における相互作用に関する記述事項

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	併用により血中ジゴキシン濃度が上昇したとの報告があるので、血中ジゴキシン濃度に注意すること。	機序不明

Fig. 5 TMS添付文書におけるジゴキシンとの相互作用に関する記述

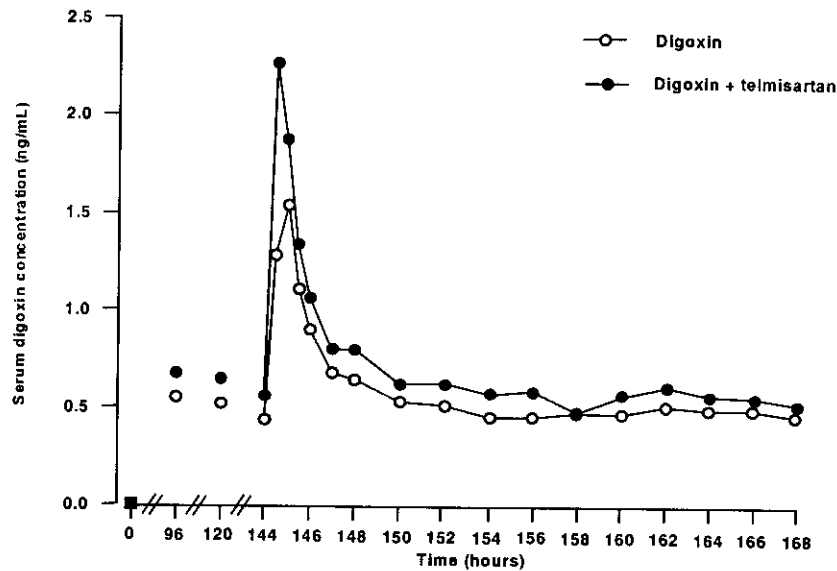


Figure 1. Geometric mean serum concentration-time profiles following 7-day oral multiple-dose administration of digoxin with and without oral once-daily telmisartan 120 mg for 7 days.

Stangier et. al. J. Clin. Pharmacol. 2000 ;40 :1373-1379.

Fig. 6 定常状態下のジゴキシン血中濃度推移におよぼす TMS 併用投与の影響

併用禁忌

薬剤名等	根拠情報	機序・危険因子
フルルビプロフェンアキセチルおよびフルルルビプロフェン	フルルビプロフェンアキセチル50～100 mg/日とLFLX400 mg/日併用中、痙攣様発作出現。【階層化情報】	本剤によるGABA受容体結合阻害作用がNSAIDsにより増強された可能性

併用注意

薬剤名等	根拠情報・措置方法	機序・危険因子
フェニル酢酸系およびプロピオン酸系 NSAIDs	マウス腹腔内にフェンブフェンの活性代謝物・ピフェニル酢酸100 mg/kgと下記の各薬剤を同時投与した場合、間代性痙攣を出現させる効力序列：エノキサシン>ノルフロキサシン>LFLX>シプロフロキサシン やむを得ず併用する際は経過観察すること。【階層化情報】	機序：左記薬剤のGABA受容体結合阻害作用がNSAIDsにより増強される可能性 危険因子：てんかんおよびその既往歴、腎障害

Fig. 7 LFLX と NSAIDs の併用時の相互作用に関わる「併用禁忌」と「併用注意」の根拠をより鮮明にした LFLX の添付文書改訂案

併用注意

薬剤名等	根拠情報・措置方法	機序・危険因子
RTV	<p>中枢神経抑制作用増強のおそれ。 800～1000 mg/日のRTVと1mgのAPZを同時投与時、初期にはAPZのAUCは単独時の2.5倍に上昇。その後継続投与で逆に単独時の88%に低下。</p> <p>APZを1/2量で開始し、その後は通常量まで 【階層化情報】</p>	<p>機序：RTVによるCYP3Aの阻害・誘導作用による。</p>

Fig. 8 RTVによるCYP3Aの阻害・誘導作用によるAPZの動態および薬効変動に関する「併用注意」の根拠をより鮮明にしたAPZの添付文書改訂案

副作用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

現行の医療用医薬品添付文書中に記載されている「副作用」の頻度記載と発現時の対応の記載内容について検討した。内服薬、外用薬および注射薬の計 213 品目を対象にした調査で、医薬品添付文書において、重大な副作用の頻度が記載されていた割合は少ないことが判明した。さらに、重大な副作用に記載されていた項目における副作用発現時の対応の記載状況については、「投与を中止する」が 48%、「適宜処置をする」が 42% であり、記載のないものが 10% あった。また、投与中止指示の記載がある重大な副作用項目においても、全ての品目で中止指示が記載されているわけではなく、特に汎血球減少症、血小板減少症、白血球減少症、感染症、心筋梗塞および肝障害の項目では、50～60% において投与中止指示の記載がなかった。

繰り返し注意を喚起しても副作用が減らないケースとして、パナルジン(塩酸チクロピジン)を例に検討した。警告情報の伝達方法として、企業および医療施設のそれぞれの場を取りうる対応策について考察した。

キーワード：医療用医薬品添付文書、重大な副作用、パナルジン、チクロピジン