

20031225

別添2

厚生労働科学研究費補助金

医薬品等医療技術リスク評価研究事業

薬物代謝酵素が関与する医薬品相互作用の
添付文書等による適正な情報提供に関する研究

平成15年度 総括研究報告書

主任研究者 長谷川 隆一

平成16(2004)年 4月

厚生労働科学研究費補助金研究報告書

目次

I. 総括研究報告書

薬物代謝酵素が関与する医薬品相互作用の

添付文書等による適正な情報提供に関する研究

長谷川隆一

----- 1

厚生労働科学研究補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
総括研究報告書

薬物代謝酵素が関与する医薬品相互作用の添付文書等による適正な情報提供に関する研究

主任研究者	長谷川隆一	国立医薬品食品衛生研究所	医薬安全科学部長
分担研究者	浦野 勉	国立医薬品食品衛生研究所	医薬安全科学部室長
分担研究者	頭金正博	国立医薬品食品衛生研究所	医薬安全科学部室長
研究協力者	齋藤充生	国立医薬品食品衛生研究所	医薬安全科学部主任研究官
研究協力者	平田睦子	国立医薬品食品衛生研究所	医薬安全科学部技術補助員

研究要旨

医薬品添付文書中に薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP) に関連した情報が記載されている医薬品は 239 種(総掲載医薬品の 11.8%)あり、そのうち 194 種(9.6%)の添付文書には CYP 分子種の記載が見られた。CYP に関連した情報は 2000 年では 160 種 (7.8%)、2001 年では 186 種(9.1%)、2002 年では 225 種(11.1%)の医薬品の添付文書中に記載されており、年次ごとに増加していることがわかった。また、承認取得年が古い医薬品ほど添付文書中に CYP 関連情報が記載されている割合は少なく、新しいものほど、CYP 関連情報の記載が充実していることがわかった。

HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン系薬剤）を例として、添付文書に記載された相互作用情報と文献情報との比較を行った結果、添付文書での記載内容と、文献上の相互作用の強さが必ずしも一致していないこと、添付文書には定量的な阻害の強さに関する情報が記載されていない場合があること等が認められた。

グレープフルーツジュース摂取による臨床薬剤動態への影響に関して 58 薬剤について報告があり、そのうち 38 薬剤の AUC/C_{max} の増加が認められた。これは小腸 CYP3A4 の不可逆的抑制によると考えられたが、P-糖タンパクの抑制もいくらか関与していると推定されている。一方、2 剤については AUC/C_{max} の著しい減少が認められ、それは小腸有機アニオントランスポーター(OATP)の抑制による吸収阻害であると考えられた。グレープフルーツジュースに存在するこれらの原因成分については未だ確定していない。

医療従事者に対する、添付文書等を通じた有用な情報提供のあり方の調査のため、添付文書情報の利用方法、必要とされる情報のあり方等について、医療機関へのパイロット調査を実施した。この結果を元に、来年度、本調査を実施する予定である。

A. 研究目的

医薬品は臨床において単独で投与されるよりむしろ併用して用いられることが多い。医薬品を併用した際には、相互作用が生じる場合があるが、この相互作用のうち、約 40%が代謝部

位で起きると考えられている(加藤 2003)。薬物代謝酵素チトクローム P450(CYP)は、多くの医薬品の代謝に関わっており、代謝部位における薬物間相互作用のうちの 9 割以上がこの CYP を介したものだと考えられている(加藤 2003)。

CYPについては分子種を含め、近年多くの研究成果が公表されてきており、医薬品の適正使用の観点からは、その研究情報が添付文書へ適正に反映されていることが必要と考えられる。そこで我々は、医薬品添付文書中のCYP関連情報の記載状況を調査した。

スタチン系薬剤は、コレステロール代謝の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を特異的に阻害し、血中のコレステロール濃度を減少させる目的で投与される薬剤である。スタチン系薬剤による重篤な毒性はまれに見られる横紋筋融解症で、時として死に至る。スタチンと他剤との併用により、この発現頻度の増加する場合があることが知られており、この一因として、スタチンの血中濃度増加が考えられている。そこで、臨床薬物動態相互作用に関する文献情報と、添付文書情報の比較を行った。

また、今後の添付文書情報の提供のあり方に関し、来年度に実施予定の本調査のための予備的検討として、パイロット調査を実施した。

ある種の食物は薬剤の体内動態に明確に影響を与えることが知られている。カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、鉄など金属イオンを含有する食品はそのキレート作用により、抗菌剤などの吸収を阻害する。また、最近の報告例としては、セイヨウオトギリソウはワルファリン、テオフィリン、経口避妊薬などの代謝を促進することにより、それらの血中濃度を下げることが報告されている(Hendersonら2002)。一方、グレープフルーツジュース(GFJ)の摂取がfelodipine及びnifedipineのAUC/C_{max}を増加させることが1991年(Baileyら)に報告されて以来、多くの薬剤がGFJにより影響を受けることが見いだされた。そこで、GFJを含めたフルーツジュース類と薬剤との臨床薬物動態相互作用の文献検索を行い、体系的にとりまとめることとした。

B. 研究方法

日本医薬品集DB(2003年4月版)を用いて、

医薬品添付文書中のCYP関連情報の記載状況について調査した。次に2000年4月版、2001年4月版、2002年10月版の日本医薬品集DBを用いて調査を行い、CYP関連情報の記載状況の年次ごとの変化を調査した。最後に、医薬品の承認取得年と添付文書中のCYPに関する記載状況との関連性を調査する目的で、1991年から2000年まで各年に承認された新有効成分含有医薬品を医薬品製造指針(2001)から、2001年および2002年に承認された新有効成分含有医薬品については医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(医薬品機構)の「医薬品情報提供ホームページ」(<http://www.pharmasys.gr.jp/>)より入手し、それらの中で、日本医薬品集DB(2003年4月版)に掲載されている医薬品について、添付文書中のCYP関連情報の記載状況を調査した。

スタチン系薬剤の薬物動態相互作用に関する文献調査は、Medline検索により行った。我が国の添付文書に関する調査は、医薬品機構の「医薬品情報提供ホームページ」(<http://www.pharmasys.gr.jp/>)の「医療用医薬品の添付文書情報」に拠った。米国の添付文書情報は、PDR 57(2003)(Micromedex社)に拠った。

薬剤とフルーツジュースとの薬物動態相互作用については、Medline検索を行ったところ、1998年にGFJと薬剤との相互作用に関する総説が2つあった。そこで、総説に採用されている報告については、総説記載を中心としてまとめ、それ以後の新薬剤及び既存薬剤の新規情報についてMedline検索から得られた全ての原著文献を入手した。また、相互作用の機構に関する情報、他のフルーツジュースに関する情報も収集し、体系的にまとめて、評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は、文献情報の収集・評価・解析を行うもので、非臨床あるいは臨床実験を行わないため、倫理面での問題はない。アンケートについては、対象者に対し本研究の目的を明確にし、アンケートの質問も個人を特定する内容に関するもの

は避け、個人情報を取らないように配慮する。

C. 研究結果と考察

I 添付文書中の CYP に関する記載状況の解析について

1. 医薬品添付文書における CYP 関連情報の記載状況 (2003 年 4 月現在)

CYP については、添付文書中では"チトクローム P450", "チトクローム P-450", "薬物代謝酵素 CYP・・・"など様々な用語が用いられていた。そこで、本研究では、"CYP", "P450", "P-450" または"チトクローム"が添付文書中に記載されている医薬品を"CYP 関連情報の記載がある医薬品"とし、調査を進めた。

日本医薬品集データベース(2003 年 4 月版)に掲載されていた 2,022 種の医薬品のうち、239 種の医薬品(11.8%)の添付文書中に CYP 関連情報の記載が見られた。このうち、184 種については添付文書の相互作用の項に、149 種については作用の項に記載が見られ、94 種は相互作用及び作用どちらの項にも CYP 関連情報の記載が見られた。

1.1 各 CYP 分子種の記載状況

添付文書中に CYP 関連情報の記載が見られた医薬品(239 種)のうち、194 種の医薬品(総掲載医薬品の 9.6%)の添付文書中に CYP 分子種の記載が見られた (Fig. 1)。添付文書中に最も多く記載されていた CYP 分子種は CYP3A4 で、126 種の医薬品(CYP 分子種の記載が見られた 194 種中の 65%)の添付文書中に記載が見られた。また、CYP2D6 (64 種、33%), CYP2C9 (39 種、20%), CYP1A2 (38 種、20%), CYP2C19 (32 種、16%)についても 30 種以上の医薬品の添付文書で記載が見られた。しかしながら、添付文書中には、"主要代謝物の生成には CYP・・・の関与は認められなかった"、"本剤は CYP・・・を阻害/誘導しない"、など、CYP の関与を否定する記載もみられ、特に添付文書中に CYP 分子種の記載がある医薬品が少ない CYP1A1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2E1 では、その 50%以

上関与を否定する記載であった。この様なことから、関与する CYP 分子種についての記載のみに焦点を絞って再調査を行った。その結果を Fig.2 に示す。添付文書中に関与のある CYP 分子種の記載が見られた医薬品は 188 種(総掲載医薬品の 9.3%)であった。添付文書中に最も多く記載されていた CYP 分子種は CYP3A4(117 種、添付文書中に関与がある CYP 分子種が記載されている医薬品 188 種中の 62%)で、次いで、CYP2D6 (52 種、28%), CYP2C9 (29 種、15%), CYP1A2 (26 種、14%), CYP2C19 (23 種、12%)の記載が多く見られた。これらの結果は CYP が関わる薬の代謝において各分子種が関与する割合(CYP3A4: 約 55%, CYP2D6: 約 25%, CYP2C: 約 15%)¹⁾を反映していると考えられた。

添付文書中に記載されている関与する CYP 分子種のうち、約 60%は相互作用の項に記載されていたが、残りの約 40%は作用の項のみに記載されていた。この中には、作用の項で代謝に関わる CYP 分子種が記載されているにも関わらず、相互作用の項ではその機序として"代謝が阻害/誘導される"と記載されているのみで関与する CYP 分子種が具体的に記載されていないものもあった。また、相互作用の項では、表中の"機序・危険因子"の欄に関与する CYP 分子種が記載されているものが多く見られたが、併用禁忌および併用注意の最初に関与する CYP 分子種が記載されているものの表中には具体的な記載がないものなどがあり、記載法に統一性が見られなかった。

1.2 薬効群別調査

薬効群別調査(Table 1、大分類)では、中枢神経系用薬では 62 種、循環器官用薬では 47 種、ホルモン剤では 24 種、化学療法剤では 23 種、腫瘍用薬では 22 種の医薬品の添付文書中に CYP に関連した記載が見られたが、それぞれの薬効群の全医薬品数に対する記載割合は、28.2%, 22.6%, 22.2%, 33.8%, 29.3%であり、大きな違いは見られなかった(Fig. 1)。その他の薬

効群として、消化器官用薬、抗生物質製剤、外皮用剤、感覚器官用薬でも 10-20 種の医薬品の添付文書中に CYP 関連情報の記載が見られたが、その記載割合は 10%程度と低かった。Table2 に中枢神経系用薬、循環器官用薬、ホルモン剤、化学療法剤、腫瘍用薬の薬効小分類ごとの CYP 関連情報の記載状況を示す。抗腫瘍性植物成分製剤では 9 種中 8 種 (88.9%)、副腎ホルモン剤では 29 種中 21 種 (72.4%)、また、抗てんかん薬 (17 種中 9 種, 52.9%)、抗ウイルス剤 (26 種中 13 種, 50.0%)についても、50%以上の医薬品の添付文書中に CYP 関連情報が記載されていることがわかった。

添付文書中の各 CYP 分子種の記載状況を各薬効群ごとに行った結果を Fig.4 に示す。ホルモン剤で CYP3A4 (CYP3A)以外の分子種の記載が見られないことがわかったが、それ以外には特徴は見られなかった。

1.3 その他関連情報の記載状況

関連情報として添付文書中の抱合に関する情報の記載状況を調査した結果、添付文書中に"抱合"の記載がある医薬品は 265 種あり、特に"グルクロン酸抱合"(176 種)および"硫酸抱合"(29 種)の記載が多く見られた。しかしながら、"抱合"の記載の多くは作用の項にあり、相互作用の項に記載されていたのはグルクロン酸抱合の記載のあった 17 種のみであった。また、P-糖タンパクに関しては 7 種の医薬品の添付文書で記載が見られ、このうち 6 種については相互作用の項に記載が見られた。

2. 医薬品添付文書における CYP 関連情報の記載状況の年次変化

添付文書中に CYP 関連情報の記載のある医薬品数および添付文書中に CYP 分子種の記載が見られた医薬品数を、2000 年 1 月版、2001 年 4 月版、2002 年 10 月版、2003 年 4 月版の日本医薬品集 DB を用いて調査した結果を Fig.5 に示す。添付文書中に CYP に関連した記載、また CYP 分子種の記載がある医薬品数は

年次ごとに増加しており、2000 年から 2003 年の約 3 年間で 2 倍近くとなっていることがわかった。主な CYP 分子種、CYP3A4、CYP 2 D6、CYP 2 C9、CYP1A2、CYP2C19 の記載状況の年次推移を調査したが、添付文書中に各分子種が記載されている医薬品数はそれぞれ約 3 年間で 2 から 3 倍増加しており、分子種間で違いは見られなかった(Fig. 6)。

添付文書中の抱合に関する記載状況について 2000 年 1 月版 DB を用いて調査した結果、255 種の医薬品(総掲載医薬品の 12.5%)の添付文書中に"抱合"の記載、167 種(8.2%)の医薬品の添付文書中に"グルクロン酸抱合"の記載が見られた。2003 年 4 月版 DB を用いて調査した結果("抱合"の記載がある医薬品: 265 種、"グルクロン酸抱合"の記載がある医薬品: 176 種)と比較して、2000 年からの約 3 年間で抱合に関する記載状況がほとんど変化していないことがわかった。P-糖タンパクについては、2000 年 1 月版 DB を用いた調査では、添付文書中に全く記載が見られなかったものの、2001 年 4 月版 DB では 4 種の、また 2003 年 4 月版では 7 種の医薬品の添付文書中に記載が見られ、少しずつであるものの、記載が増加していることがわかった。

3. 医薬品の承認取得年と添付文書における CYP 関連情報記載状況との関連性調査

1991 年以降に承認された医薬品についてその承認取得年と添付文書中の CYP に関する記載状況との関連性を調査した結果を Fig. 7 に示す。承認取得年が古い医薬品ほど添付文書中に CYP 関連情報が記載されている割合は少なく、新しいものほど、CYP 関連情報の記載が充実していることがわかった。CYP 関連情報の記載は、1991-96 年承認されたものでは 7-26%、1999-2002 年のものでは 43-51%の医薬品の添付文書中にみられ、特に 1997-1999 年の間に大幅な増加が認められた。これは、ヒト組織を用いた研究体制の整備²⁾を含む、CYP 分子種に関

する研究の進展の他、CYP 分子種の記載については具体的に言及していないものの、1997年4月の「医療用医薬品添付文書の記載要領」の改正^{3),4),5)}により、相互作用欄の記載方法が定められ、機序についても一覧表中に記載することとされたことも、原因の一つと考えられた。この他、1997年7月の医薬品医療機器審査センターの発足に伴う審査体制の充実、また、1998年の非臨床薬物動態ガイドラインの通知⁶⁾、1997年及び1999年の米国FDAの薬物相互作用関連ガイダンスの発表^{7),8)}、2001年の薬物動態、薬物相互作用ガイドラインの通知^{9),10)}などにより、試験方法や考慮すべき事項について明確化されたことによる影響も考えられる。

II スタチン系薬剤の代謝に関与する代謝酵素と添付文書における記載状況について

1 CYP 分子種に関する記載状況について

現在、我が国において市販されているスタチン系薬剤は、シンバスタチン (simvastatin)、アトルバスタチン (atorvastatin)、フルバスタチン (fluvastatin)、プラバスタチン (pravastatin)、ピタバスタチン (pitavastatin) の5種である。セリバスタチン (cerivastatin) は、販売中止された。現在販売されている5種について、文献情報と添付文書における記載状況の比較を行った (Table 3)。

シンバスタチンとアトルバスタチンは、共にCYP3Aで代謝され¹⁾、両薬剤とも、添付文書の相互作用の項に、関与する分子種の記載がなされている。しかしながら、薬物動態の項については、アトルバスタチンにはCYP3A4の記載があるが、シンバスタチンでは記載がなされていなかった。

フルバスタチンはCYP2C9により代謝を受ける¹⁾が、添付文書の相互作用の項では、単に「肝代謝酵素」のような記載方法のみで、CYP及び関与する分子種に関する記載はなく、薬物動態の項にのみ、分子種名の記載がなされていた。プラバスタチンについては、文献上、CYPによ

る代謝を受けないとされており¹⁾、添付文書では、薬物動態の項にCYP3A4により代謝を受けない旨の記載があったが、相互作用の項には、CYPに関する記載はされていなかった。

ピタバスタチンは、文献上、CYP2C9によりわずかに代謝を受けるとされており^{2),3)}、添付文書の相互作用、薬物動態の両項目において、その旨の記載がなされていた。

2 シンバスタチン及びアトルバスタチンの薬物相互作用に関する記載状況について

CYP3A4は、医薬品の代謝の約半数に関与していると推定されており⁴⁾、重要な代謝酵素の一つである。

今回は、主にCYP3A4により代謝を受け、また、日米両国において広く使用されているシンバスタチンとアトルバスタチンについて、他剤及びグレープフルーツジュースとの相互作用情報 (スタチン系薬剤のAUCの増加) を調査し、日米の添付文書での記載状況と比較した。

1) シンバスタチンについて (Table 4)

イトラコナゾールとの併用により、シンバスタチンのAUCが10-19倍に達することが報告されている^{5),6)}。日本の添付文書では、イトラコナゾールは、「禁忌」及び「併用禁忌」の項に記載されており、臨床症状に「横紋筋融解症があらわれやすい」、機序に「本剤の代謝が抑制」が記載されている。米国の添付文書においても、「警告 (Warning)」の項で「併用を避けるべき」とされ、同様に、「筋炎、横紋筋融解症リスク」、「代謝阻害」について記載されている。

クラリスロマイシンとの併用に関しては、副作用報告はあるが⁷⁾、血中動態に関する文献報告は見出されなかった。日本の添付文書では、「併用注意」の項に「横紋筋融解症」、「代謝抑制のおそれ」が記載されている。米国の添付文書においても、「筋炎、横紋筋融解症リスク」、「代謝抑制」と同様の記載があるが、記載箇所は「警告 (併用を避けるべき)」である。

エリスロマイシンは、シンバスタチンのAUC

が 6.4 倍に増加したとの報告があり⁸⁾、添付文書での記載は日米ともクラリスロマイシンと同様である。

HIV プロテアーゼ阻害剤は、シンバスタチンの AUC を、リトナビル (RTV) とサキナビル (SQV) の合剤で 31 倍⁹⁾、ネルフィナビル (NFV) で 6 倍¹⁰⁾ に増加させたとの報告がある。添付文書での記載状況はクラリスロマイシンと同様、日本では「併用注意」であるが、米国では「警告 (併用を避けるべき)」とされている。また、日本の添付文書では HIV プロテアーゼ阻害剤としてリトナビルを例示しているが、米国の添付文書では特に例示していない。

シクロスポリンは、シンバスタチンの AUC が 8 倍に増加したとの報告があり¹¹⁾、日本の添付文書では「併用注意」とされ、「10mg/日超えないこと」とされている。米国の添付文書でも、「10mg/日超えないこと」とされているが、記載箇所は「警告」である。

医薬品ではないが、小腸の CYP3A4 に対して不可逆的な "mechanism-based" 抑制¹²⁾を示すことが知られているグレープフルーツジュースは、多量の摂取によりシンバスタチンの AUC が 13.5-16 倍に増加したとの報告がある^{13),14)}。日本の添付文書では、「その他の注意」の項で、「大量 (1.14L/日以上) で血中濃度増加の報告」とのみ記載している。米国の添付文書では、「警告」欄において、「1 クォート (0.95L) 以上は併用をさけること」としており、「臨床薬理学 (Clinical Pharmacology)」の「薬物動力学 (Pharmacokinetics)」の項で、文献 14 と共に、少量のグレープフルーツジュースの摂取では、シンバスタチンの血中動態に大きな影響はなかったとする研究報告を示している。

2) アトルバスタチンについて (Table 5)

イトラコナゾールとの併用により、アトルバスタチンの AUC が 4 倍に達することが報告されている¹⁵⁾。日本の添付文書では、「アゾール系抗真菌薬」に対して、「慎重投与」の項で「横紋

筋融解症が現れやすい」旨、「併用注意」の項で「代謝阻害」が記載され、イトラコナゾールを例示している。米国の添付文書においても、アゾール系抗真菌薬として、「警告」の項で「筋炎、横紋筋融解症のリスク」について記載し、併用に際してはリスクとベネフィットを十分に考慮した上で、筋炎の発症に十分注意して使用するよう、求めている。

クラリスロマイシンとの併用で、アトルバスタチンの AUC が 1.8 倍に増加したとの報告がある¹⁶⁾。日本の添付文書では、「併用注意」の項で、AUC が 81.8% 増加したこと、機序として代謝阻害が示唆されている旨、記載しているが、米国の添付文書には記載がない。

エリスロマイシンとの併用で、アトルバスタチンの AUC が 1.33 倍 (Cmax は 1.38 倍) に増加したとの報告がある¹⁷⁾。日本の添付文書では、イトラコナゾールと同様に、「慎重投与」の項で「横紋筋融解症が現れやすい」旨、「併用注意」の項で「代謝阻害」が記載されている。米国の添付文書では、「警告」欄で、「筋炎、横紋筋融解症リスク」について記載するとともに、「予防措置 (Precautions)」の「薬物相互作用 (Drug Interactions)」の項で「血漿中濃度が約 40% 増加」する旨、記載している。

ジゴキシンとアトルバスタチンの併用により、ジゴキシンの AUC が 1.15 倍に増加することが報告されている¹⁸⁾。日本の添付文書では、「併用注意」の項に「血漿中ジゴキシン濃度が上昇」と記載され、本剤 10mg 投与で 3.6%、20mg で 14.8% 上昇したこと、その機序として「ジゴキシンの P-糖蛋白質を介した排出の抑制が示唆」と記載している。米国の添付文書では、「予防措置」の「薬物相互作用」の項で、「ジゴキシンの血漿中濃度約 20% 増加」と記載している。

HIV プロテアーゼ阻害剤との併用については、リトナビル (RTV) とサキナビル (SQV) の合剤が血漿中の HMG-CoA 還元酵素阻害活性を 1.8 倍⁹⁾、ネルフィナビル (NFV) がアトルバスタチンの AUC を 1.7 倍¹⁰⁾ に増加させたとの報告がある。

日本の添付文書では、ネルフィナビルを例示し、ネルフィナビルとの併用で本剤のAUCが約1.7倍上昇するとの報告があると記載している。米国添付文書では、HIVプロテアーゼ阻害剤に関する記載はない。

シクロスポリンとアトルバスタチンの併用により、血漿中のHMG-CoA還元酵素阻害活性が6倍に増加するとの報告がある¹⁹⁾。日本の添付文書では、免疫抑制剤として(シクロスポリンを例示)、「慎重投与」(横紋筋融解症があらわれやすい)に記載し、併用注意の項で、副作用誘発性の相加作用、代謝・排泄阻害を挙げている。米国の添付文書ではシクロスポリンを「警告」欄に記載し、「筋炎、横紋筋融解症リスク」を挙げている。

グレープフルーツジュースとの併用により、アトルバスタチンのAUCが2.5倍に増加したとの報告がある²⁰⁾が、日本、米国とも、添付文書に記載はなかった。

以上のように、日米とも、相互作用の程度(AUC文献の変化率など)が添付文書上、明確に記載されず、「代謝が阻害されるおそれ」、「副作用リスクの増加」など、抽象的な表現に止まっているものが多く見られた。また、シンバスタチンとシクロスポリンの併用の例を除き、減量の目安など、具体的な対処方法も記載されていなかった。

また、記載箇所(重み付け)についても、必ずしも、文献報告でのAUCの変化率と関連していない事例や、日米で、記載箇所が異なる事例が見受けられた。

これらについては、関連する医薬品の安全域、併用による有害事象事例の有無、薬物動態試験条件の相違や出版バイアス、日米の承認用量の違いなどの要素も考えられるため、慎重に評価する必要があるが、併用注意とされた場合のリスクの評価、減量等のリスクの回避のためには、可能な限り、その作用メカニズムと定量的な増減について、反映していく必要があると考えられる。

III 薬剤とフルーツジュースとの薬物動態相互作用について

最初に2つの総説(Baileyら1998b; Fuhr1998)の要点を以下のようにまとめた。

- ① GFJは経口投与された19薬剤(felodipine, nitrendipine, nisoldipine (Caチャンネルブロッカー), cyclosporine (免疫抑制剤), terfenadine (抗ヒスタミン薬), midazolam, triazolam (抗不安薬)など)のAUC/C_{max}を増加させる。薬剤の経口投与bioavailabilityが低いほど影響を受けやすい。
- ② この影響は小腸のCYP3A4の抑制によるものと考えられる。
- ③ この抑制は”mechanism-based”抑制といわれるもので、CYP3A4酵素タンパクの分解が促進される機構で、競合阻害ではない。
- ④ この効果はGFJ摂取後24時間以上継続し、蓄積性の作用である。
- ⑤ 阻害成分はnaringin (flavonoid) 及び6',7'-dihydroxybergamottin (furanocoumarin)が候補に挙げたが、それらはいずれも臨床試験で確認されず、未だ特定できない。

以上の情報を元に、その後に公表されたGFJと薬剤について報告を収集・整理し、以下のように分析・評価した。

1. GFJと薬剤との相互作用機構について

2つの総説で、GFJと薬剤との相互作用の機構が小腸でのCYP3A4活性の減少によることが示されたが、それに加え、小腸における2つのトランスポーターの関与が報告されたので、新規のCYP3A4に関する情報を含め、以下にまとめる。

1.1 CYP3A4

ボランティアがGFJを摂取した後、生検で小腸管腔上皮細胞である腸管細胞(enterocytes)のCYP3A4タンパク含量の減少が、m-RNA含量の変化を伴わずに認められたことから、CYP3A4活性の減少は”mechanism-based”抑制

であると判断されていた (Lown ら 1997a)。この “mechanism-based” 抑制では、抑制物質は酵素により代謝されて活性化し、同じ酵素と共有結合することにより不活性するもので (Silverman 1998)、酵素活性の回復には酵素タンパクの新規合成が必要である。一方、GFJ のある種の成分が CYP3A4 活性を競合的 (可逆的) に抑制することはすでに総説には記載されていた。しかし、腸管 CYP3A4 活性の減少に不可逆的機構と競合的な可逆的機構の関与がどの程度かについての議論はなされていなかった。

総説以後に、“mechanism-based” 抑制については、酵素活性測定系 (Chan ら 1998; Bailey ら 2000; Tassaneeyakul ら 2000a) 及び ヒトの大腸癌培養細胞である Caco-2 細胞 (Schmiedlin-ren ら 1997) の *in vitro* 実験系においても証明された。さらに、GFJ の活性成分に関する 2 つの研究 (Bailey ら 2000, 2003) で、腸管 CYP3A4 活性の減少は競合的な可逆的抑制より “mechanism-based” 抑制の方が関与の大きいことが示された。

1.2 P-糖タンパク

腸管の P-糖タンパクは腸細胞から管腔へ吸収された基質を排出する作用がある。P-糖タンパクの基質と阻害剤はどちらも CYP3A4 の基質 / 阻害剤と高い共通性があるので、P-糖タンパク機能の抑制は CYP3A4 抑制によってもたらされた GFJ と薬剤の相互作用を助長することが予測される。Cyclosporine は腸管の CYP3A4 と P-糖タンパクの両方の基質であることが知られているが、経口投与の bioavailability は主に腸管 P-糖タンパクの機能に依存していると考えられている (Lown ら 1997b)。実際、GFJ は cyclosporine の経口投与 bioavailability を増加させたが、それは多分 P-糖タンパクの抑制によるものと考えられた (Edwards ら 1999)。これは同時に行われた実験で、セビリアオレンジジュースが腸管 CYP3A4 含量の低下を引き起こしたにもかかわらず、cyclosporine の体内動態に影響しなかったとの結果から支持される。GFJ による

P-糖タンパクの抑制は小腸の生検で含量低下が見られなかったことから、競合拮抗による機構であると考えられた (Lown ら 1997a)。一方、GFJ による digoxin への影響は極わずかで、有意差のあるものではなかった (AUC/C_{max} の増加が 1.1-1.2 倍) (Becquemont ら 2001)。Digoxin は P-糖タンパクの基質であるが、ほとんど代謝を受けないことから、GFJ による P-糖タンパクの抑制は digoxin の体内動態にあまり関与していないことになる。それ以外に *in vivo* で GFJ の P-糖タンパクへの影響に関する報告はないが、Caco-2 細胞を用いた *in vitro* の研究では、GFJ が P-糖タンパクの基質の排出を抑制することが報告されている (Takanaga ら 1998; Xu ら 2003)。

1.3 OATPs (有機アニオントランスポートイングペプチド)

GFJ が抗ヒスタミン剤の fexofenadine 及びベータブロッカーの celiprolol の AUC/C_{max} を著しく減少させることが報告された (Dresser ら 2002; Lilja ら 2003)。Fexofenadine 及び celiprolol は CYP3A4 で代謝されないが、P-糖タンパクの基質であることから、経口投与の bioavailability は GFJ でむしろ増加することが予測された。そこで、GFJ と薬剤との相互作用に第 3 の機構が存在することが示唆された。Dresser ら (2002) は腸管トランスポーターの一つである OATPs が P-糖タンパクとは逆に薬剤の腸細胞への移行に関与していることに注目した。彼らは、*in vitro* の実験で、5.0% の GFJ が P-糖タンパクの機能を軽微にしか抑制しないが、その 10 分の 1 の濃度の 0.5% の GFJ がヒト OATPs の機能を強く抑制することを示した。従って、GFJ によるこの強い OATPs 抑制作用が上述の fexofenadine 及び celiprolol の AUC/C_{max} の減少を引き起こしたものと考えられる。

2 薬剤の AUC 及び C_{max} に対する GFJ の影響

1998 年の総説以後に新たに報告された 36 薬剤を含め、GFJ との相互作用に関する臨床研究

が報告された全ての薬剤とその結果を Table 6-8 にまとめた。殆どの臨床研究は 10 人程度のボランティアを用いてクロスオーバー法で行われているが、摂取 GFJ の濃度や量、頻度、薬剤服用とのタイミングは研究毎に違いがある。また、AUC や C_{max} の変化の程度も薬剤の種類によって異なる。そこで、AUC/ C_{max} の変化に基づいて薬剤を以下の 3 つのグループに分類した； Group-1: 増加 (AUC/ C_{max} が 1.2 倍以上) , Group-2: 不変, and Group-3: 減少 (AUC/ C_{max} が 0.8 倍未満)。

2.1 Group-1 (Table 6)

Table 6 に AUC/ C_{max} の増加した 38 薬剤をその経口投与 bioavailability の低い方から順に示した。殆どの薬剤は CYP3A4 の基質であることが報告されている。AUC/ C_{max} の増加の程度は経口投与 bioavailability の値とは僅かに逆相関関係のようであるが、必ずしも総説で判断されたような逆相関があるわけではない。経口投与 bioavailability が 60%以上の薬剤は初回通過効果の関与が低いことから、影響はかなり低いと想定された。しかし、diazepam や methylprednisolone などは経口投与 bioavailability から推定される最大値よりもさらに強く AUC が増加したので、GFJ はそれらの薬剤の血中からの消失を抑制しているかもしれないが、その根拠となる報告はない。結論としては、GFJ との相互作用による臨床リスクレベルを容易には推測することは出来ない。なぜなら、AUC/ C_{max} の増加の程度は一般的にバラツキが大きく、さらに AUC/ C_{max} の増加による臨床リスクは親薬剤/代謝物の薬理作用、安全域の広さ、副作用の種類に依存するからである。さらに、殆どの臨床研究は短期間で少人数の健常人で行われており、長期投与でもなければ、cyclosporine の場合を除いて患者による研究ではないことに注意しなければならない。以下に group-1 薬剤の薬物動態及び薬力学的変化に関するいくつかの新規情報を要約する。

Buspirone は抗不安薬で、経口投与

bioavailability は僅かに 4 - 5%である。強力な CYP3A4 阻害剤である itraconazole によって AUC が著しく増加するため (Kivisto ら 1999a)、buspirone は CYP3A4 により代謝を受けると考えられている。GFJ はその AUC を 9.2 倍に、 C_{max} を 4.2 倍に増加させたが、薬剤の総合的な自覚影響の面でのみ有意な増加が見られた (Lilja ら 1998a)。AUC/ C_{max} の増加の程度に比し、この比較的緩和な影響は薬剤の効果が対数的血中薬剤濃度の増加に比例して発現することが原因の一つではないかと考えられている。

HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) reductase 阻害剤である simvastatin, lovastatin, atorvastatin はコレステロールの生合成抑制作用を有する脂質低下薬で、まれに重篤な横紋筋融解症を誘発することが知られている。これらは CYP3A4 により代謝されるが、経口投与 bioavailability は 12%以下と低い。過度の実験条件 (前 2 日間に 2 倍濃縮の GFJ 200 ml を 1 日 3 回飲用し、薬剤服用後に同 GFJ を 2 回飲用) による一連の臨床研究で、AUC の著しい増加が見られ、特に simvastatin, lovastatin では 10 倍以上に増加した (Kantola ら 1998; Lilia ら 1998b, 1999)。Atorvastatin については、AUC の増加は 2.5 倍であったが、CYP3A4 による主要代謝物は 15-26%まで減少した。代謝物にも薬理活性があるので、代謝物の AUC の減少は総血中薬理活性の増加率は 1.5 倍と atorvastatin の AUC 増加率に比べて低い値であった。従って、GFJ とこれらの薬剤との相互作用による臨床リスクは、親薬剤の AUC 増加から予測されるほど高いものではないと考えられる。

Dextromethorphan は一般薬及び要処方箋薬として鎮咳作用の目的で使用されている。ヒトでの経口投与 bioavailability の情報はないが、CYP3A4 及び 2D6 の基質である。GFJ の摂取により、尿中の代謝物分析から求めた経口投与 bioavailability は 5.4 倍に増加した (Di Marco ら 2002)。しかし、代謝物も親薬剤と同程度の薬理活性を有していることが報告されていること

(Willner 1963)から、相互作用の臨床的重要性は低いと考えられる。

Amiodarone は抗不整脈薬で、CYP3A4 によって代謝を受けてより活性の高い代謝物である N-desethylamiodarone (N-DEA) となる。Amiodarone の経口投与 bioavailability は 67% で、その服用によりまれに致死性の心室性不整脈である torsades de pointes を引き起こすことが知られている。Torsades de pointes は QT 間隔延長と関連して起こり、group-1 薬剤の臨床リスクのなかでは最も重篤なものである。GFJ は N-DEA の生成を完全に抑え、amiodarone の AUC を 54%、 C_{max} を 84% 増加させた (Libersa ら 2000)。電気生理学的作用は amiodarone より N-DEA の方が強いという実験結果 (Talajic ら 1987; Zhou ら 1998) から推測できるように、GFJ は amiodarone の服用による QT 間隔の延長を減少させた (Libersa ら 2000)。

抗マラリア薬の artemether は静脈内投与が許可されていないため、経口投与 bioavailability は得られていないが、GFJ はその AUC 及び C_{max} をそれぞれ 3.5 及び 2.6 倍増加させた (van Agtmael ら 1999)。しかし、薬理作用の変化に関する情報はない。もう一つでの抗マラリア薬である halofantrine は、その副作用の一つとして torsades de pointes が知られており、GFJ は AUC 及び C_{max} をそれぞれ 2.8 及び 3.2 倍増加させるとともに、2-3 倍の QT 間隔延長を招くことが報告された (Charbit ら 2002)。

免疫抑制剤である cyclosporine は CYP3A4 及び P-glycoprotein の基質である。GFJ を摂取した腎移植患者及び健常人に cyclosporine を経口投与すると AUC/ C_{max} が増加するが、その増加率は最大で 40-60% であることはよく知られていた。最近も同様の結果が報告され、さらに cyclosporine の 2 つの代謝物である M1 と M2 の生成/消失への影響も検討されている (Ku ら 1998; Brunner ら 2000; Hermann ら 2002)。M1 代謝物の AUC/ C_{max} の変化については矛盾した結果もあるが、M9 代謝物の AUC/ C_{max} は一貫

して減少が見られている。このような cyclosporine の血中レベルの増加と代謝物の変化は、cyclosporine が腸の CYP3A4 による代謝抑制されることを示唆している。しかし、すでに 1.2 でも述べたように、GFJ による cyclosporine の AUC/ C_{max} の増加は、CYP3A4 よりむしろ P-糖タンパクの関与が大きいと考えられている。なお、cyclosporine の bioavailability は個体差が大きいこと、腎毒性、高血圧、脳への毒性などの重篤な副作用があること、治療安全域が狭いことから、GFJ による影響は上述したように軽度ではあるものの無視するべきではないと考えられる。

2.2 Group-2 (Table 7)

Table 7 に GFJ 摂取により AUC/ C_{max} に影響の見られなかった 14 薬剤名、主要代謝酵素、経口投与 bioavailability を示した。これらの薬剤の殆どは 1998 年の総説以後に報告されたものである。Alprazolam, quinine, quinidine, indinavir, clarithromycin の 5 剤は代謝酵素が CYP3A4 であるにも拘わらず影響を受けなかったため、小腸では代謝されないと推定される。他の薬剤については、CYP3A4 では代謝されない、または他の酵素系でも代謝されるため、影響を受けなかったと考えられる。例えば、cerivastatin は CYP3A4 と CYP2C8 で代謝されるが、CYP3A4 に特異的な阻害剤単独の影響は受けない。

2.3 Group-3 (Table 8)

最近、GFJ が経口投与された薬剤の AUC/ C_{max} を減少させる場合のあることがいくつか報告された (Table 8)。前述したように、fexofenadine 及び celiprolol の AUC/ C_{max} は GFJ により著しく減少した。Fexofenadine の場合は GFJ 摂取量依存性の実験もあり、AUC は 100% GFJ により約 70% 減少し、25% GFJ では約 20% の減少であった (Dresser ら 2002)。ヒトではこれらの薬剤の代謝は殆ど起こらず、尿への排泄量は腎クリアランスの減少を伴わずに生じるため、GFJ は薬剤の吸収を阻害したと考えられた (Dresser ら 2002; Lilja ら 2003)。その機構は section 1.3 で述べた

ように、薬剤の OATPs による吸収抑制であると考えられる。ただし、Fexofenadine は OATPs の基質であることが知られているが、celiprolol についての情報はない。その他の機構としては、十二指腸の pH の減少や薬剤と GFJ 成分との複合体形成の可能性も残されている。

Itraconazole は CYP3A4 で代謝されて hydroxy-itraconazole になる。2 倍濃縮の GFJ は itraconazole 及び hydroxy-itraconazole の AUC をどちらも約 50% 減少させたが、代謝率 (hydroxy-itraconazole AUC / itraconazole AUC) には影響が見られなかったため、GFJ は itraconazole の代謝に影響を及ぼさないと考えられた (Penzak ら 1999)。著者らは GFJ による十二指腸の pH 減少または空胃効果の遅延のために itraconazole の吸収が減少した可能性を考えている。しかし、OATPs の関与の可能性も否定できないものと考えられる。

GFJ との相互作用の結果生じた AUC/C_{max} の減少は薬剤の薬理効果を低下させることになる。特に高血圧治療薬である celiprolol の場合は、AUC/C_{max} の減少により血圧の急激な上昇を招く可能性があり、注意が必要である。Amprenavir、etoposide 及び theophylline の場合は、GFJ の影響は軽微であり、臨床的な重要性は少ないと考えられる。

3 薬剤と他の柑橘類ジュースとの相互作用

3.1 甘味オレンジジュース

GFJ と薬剤との相互作用に関する最初の臨床研究では、オレンジジュースが felodipine の薬物動態に影響を与えないことは明らかであった (Bailey ら 1991)。その後、GFJ に関する相互作用の研究では、オレンジジュースがしばしば陰性対照として用いられて来た。最近になって、オレンジジュースが fexofenadine の AUC/C_{max} を GFJ と同様に 30% まで減少させることが報告された (Dresser ら 2002)。Fexofenadine は OATPs と P-糖タンパクの両方の基質であるが、オレンジジュースは P-糖

タンパクよりも OATPs に対して遙かに強い抑制効果のあることが *in vitro* の研究で示されたため (Dresser ら 2002)、オレンジジュースの *in vivo* での影響は P-糖タンパクよりもむしろ OATPs 機能の抑制の結果であると考えられる。また、柑橘類ではないリンゴジュースもオレンジジュースと同様の機構で fexofenadine の AUC/C_{max} の減少を引き起こすことが示された (Dresser ら 2002)。

3.2 セビリアオレンジジュース

甘味オレンジジュースと異なって、セビリアオレンジジュースは通常はその酸味のため飲用されないが、felodipine と dextromethorphan の経口投与 bioavailability を有意に増加させることが報告されている (Malhotra ら 2001; Di Marco ら 2002)。セビリアオレンジジュースは臨床試験で腸細胞の CYP3A4 含量を減少させることが示されている (Edwards ら 1999) ので、GFJ と同様に CYP3A4 の "mechanism-based" 抑制がその機構であると考えられる。一方で、その実験では cyclosporine の AUC/C_{max} に影響を示さなかったため、セビリアオレンジジュースは腸管 P-糖タンパク抑制作用を有しないと判断された。

3.3 他の柑橘類ジュース

マンダリンオレンジジュースの一つであるタンジェリンは midazolam の投与後 1.5 時間までの AUC を約 40% 増加させ、T_{max} も 2 倍に増加させたがその他のパラメータ (総 AUC, C_{max}, 主要代謝物 / midazolam) には影響を示さなかった (Backman ら 2000) ため、midazolam の吸収過程に対する抑制作用が推定されている。ライムジュースには GFJ の有効作用成分と推定された bergamottin が多く含まれており、*in vitro* で CYP3A4 を "mechanism-based" 抑制することが示された (Bailey ら 2003)。しかし、25% 希釈のライムジュース (GFJ と同じ濃度の bergamottin を含む) は felodipine の体内動態に全く影響を示さなかった。これ以外に柑橘類ジュースと薬剤相互作用に関する情報は報告されていない。

4 柑橘類ジュースと薬剤との相互作用に関する腸管での抑制機構の推定

Scheme-1 に薬剤の腸管吸収過程における各種柑橘類ジュースによる小腸細胞での推定抑制部位を示した。CYP3A4 の基質である薬剤は腸管の CYP3A4 で部分的に代謝され、その代謝物が門脈に移行し、残りの薬剤は代謝を受けずにそのまま門脈に移行する。P-糖タンパクの基質である薬剤は一旦吸収されたのち、腸管側に戻される。OATPs の基質である薬剤は OATPs により腸管細胞に吸収され、門脈に移行する。

各種のジュースを用いた *in vitro* 及び *in vivo* の実験から、生体内での腸管細胞における作用部位を推定した。GFJ は”mechanism-based”の機構で CYP3A4 を、また P-糖タンパク及び OATPs を抑制する。一方、柑橘オレンジジュースは P-糖タンパク及び OATPs を抑制するが CYP3A4 は抑制しない。GFJ と柑橘オレンジジュースによる P-糖タンパクの抑制は弱いと考えられる。セビリャオレンジジュースは”mechanism-based”の機構で CYP3A4 を抑制するが、P-糖タンパクの機能は抑制しない。セビリャオレンジジュースによる OATPs の抑制の可能性については、今後の課題である。

5 有効作用成分

GFJ 中には数百種の成分が同定されている (Ranganna ら 1983)。これらの成分の構成は植物の遺伝的背景、フルーツの成長期の環境条件、熟成度、製品化の過程によって大きくばらつく (Ranganna ら 1983; Bailey ら 1994)。この成分のうち、GFJ による CYP3A4 を抑制する候補物質と考えられた flavonoids 及び furanocoumarins は、GFJ 及びセビリャオレンジジュース中に見いだされるが、甘味オレンジジュースには存在しない。多くの研究がなされてきたが、影響を引き起こす原因となる有効成分はまだ特定されていない。

5.1 Flavonoids

Naringin (naringenin glycoside) は最も一般的

flavonoid で GFJ には比較的高濃度で存在する (Kuhnau 1976)。Naringin は腸内細菌による加水分解で naringenin となり (Cheng ら 1971; Fuhr ら 1996) (Scheme 2)、それが *in vitro* では CYP3A4 活性を抑制する (Bailey ら 1998a; Fuhr 1998)。しかし、市販の精製された naringin を用いた臨床試験では GFJ に見られる抑制効果は示されなかった (Bailey ら 1992, 1993a, 1993b)。最近、naringenin CYP3A4 活性の抑制は、”mechanism-based”ではなく競合機構であることが示された (Bailey ら 2000)。

Naringin 及び naringenin は *in vitro* の試験で P-糖タンパクの機能を抑制することが示された (Eagling ら 1999; Takanaga ら 1998; Dresser ら 2002)、これらの flavonoid が GFJ の P-糖タンパク主要抑制成分であるかどうかを判断できる十分な情報はない。少なくとも、P-糖タンパク機能を抑制する甘味オレンジジュースにはこれらの成分は含まれていない (Kuhnau 1976)。

5.2 Furanocoumarins

Furanocoumarins は *in vitro* で CYP3A4 を”mechanism-based”な機構で抑制することが示されている (Guo ら 2000)、精製された furanocoumarins をヒトが摂取することは認められていないため、それらを用いた臨床試験は行われていない。最初は、最も多量に存在する furanocoumarins の一つである 6',7'-dihydroxybergamottin が GFJ の有効成分であると考えられたが、GFJ の遠心分離と濾過により得られた上清と顆粒分画を用いた臨床試験で、6',7'-dihydroxybergamottin は主要な活性成分ではないことが示された (Bailey ら 1998b)。

その後、もう一つの主要成分である bergamottin についての情報が報告された。Guo ら (2000) は bergamottin と他の furanocoumarins を遠心分離により顆粒分画に濃縮し、それが上清分画よりも felodipine の AUC を 1.4 倍強く増加させることを示した (Bailey ら 1998b)。さらに、Bailey ら (2000) は 6',7'-dihydroxybergamottin は少なく、bergamottin がより多い segment-free

の抽出液を調製し、それが segment よりも明らかに強い felodipine の AUC を増加する作用のあることを示し、bergamottin が GFJ の主要抑制成分であるとした。しかしながら、6',7'-dihydroxybergamottin を含まないが bergamottin を GFJ と同量含むライムジュースを用いた試験では、felodipine の AUC は増加しなかった (Bailey ら 2003)。この結果は bergamottin も主要有効成分ではないことを示唆しているものと考えられ、現時点では有効成分に関する結論は得られていない。ただし、ライムジュース中に bergamottin の腸管細胞への吸収を阻害する成分が含まれている可能性も考えられる。一方で、furanocoumarins の二量体は含量が 100 分の 1 以下と非常に少ないものの、“mechanism-based”な CYP3A4 の抑制作用は単量体の 100 倍以上との報告もあり、二量体についても十分な検討が必要であると思われる。

さらに新しい情報として、ある種の GFJ には bergapten が 6',7'-dihydroxybergamottiny や bergamottin に相当する量存在し、*in vitro* で CYP3A4 を“mechanism-based”で抑制すること、その強さは 6',7'-dihydroxybergamottin の 3 分の 1 程度あることが示された (Malhotra ら 2001)。しかし、bergapten を含まない GFJ もあり、それが felodipine の AUC/Cmax を増加させることから、主な相互作用の有効成分ではないと考えられた。Epoxybergamottin にも *in vitro* で CYP3A4 を“mechanism-based”で抑制作用のあることが示されたが (Bailey ら 2000)、化学的に不安定で、消化管内で容易に 6',7'-dihydroxybergamottin に変換される物質である。

一方、furanocoumarins の二量体として、GF-I-1 (4-[[6-hydroxy-7-[[1-[(1-hydroxy-1-methyl)ethyl]-4-methyl-6-(7-oxo-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-4-yl)-4-hexenyl]oxy]-3,7-dimethyl-2-octenyl]oxy]-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-7-one) 及び GF-I-4 (4-[[6-hydroxy-7-[[4-methyl-1-(1-methylethenyl)-6-(7-oxo-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-4-yl)-4-hexenyl]oxy]-3,7-dimethyl-2-octenyl]oxy]-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-7-one)

があり、GFJ の成分として少量しか含まれていないものの、*in vitro* で CYP3A4 を“mechanism-based”で抑制作用は 6',7'-dihydroxybergamottiny や bergamottin の 100 倍以上もあることが報告された (Tassaneeyakul ら 2000a; Guo ら 2000)。

各種の GFJ 中の各 furanocoumarins 含量は明らかに異なっているが (Guo ら 2000)、殆どの GFJ は felodipine の AUC/Cmax を再現よく誘導することを考えると、全 furanocoumarins の総合的効果が *in vivo* での腸管 CYP3A4 の“mechanism-based”な抑制に寄与している可能性が推定される。

CYP3A4 の抑制作用に加えて、6',7'-dihydroxybergamottin, bergamottin, bergapten などの furanocoumarins は *in vitro* で P-糖タンパクの抑制作用がある (Eagling ら 1999; Ikegawa ら 2000; Ohnishi ら 2000; Dresser ら 2002)。しかし、これらの furanocoumarins はセビリアオレンジジュースにも含まれていることから (Guo ら 2000)、*in vivo* での P-糖タンパクの抑制作用との関連は少ないと考えられる。

5.3 他の候補成分

GFJ を分画して試験した *in vitro* の研究では、P-糖タンパクの抑制成分が主要 CYP3A4 抑制成分とは別の成分であることが示唆されている (Takanaga ら 1998; Ohnishi ら 2000)。また、甘味オレンジジュースの成分である noblletin, heptamethoxyflavone, tangeretine などの polymethoxyflavones が *in vitro* で P-糖タンパクの機能を抑制することが報告された (Ikegawa ら 2000; Takanaga ら 2000)。これらの成分は甘味オレンジジュースよりは低含量であるが、GFJ にも含まれ (Manthey and Grohmann 2001)、*in vitro* では CYP3A4 を抑制しないことが知られている (Takanaga ら 2000)。

IV アンケート調査について

我が国の医療用添付文書は、平成 5 年に発生したソリブジン事件等を踏まえ、平成 9 年 4 月

に記載要領が改訂された（平成11年中に完全切り替え）。

この改訂は、処方の流れに従って、理解しやすく、活用しやすい形式とすることを目的としており、情報のレベル分けを行い、警告、使用上の注意等の処方上重要な事項を添付文書の前段に配置すること、相互作用情報を表形式で示すこと等が行われた。

しかしながら、依然として、旧添付文書様式で問題とされてきた、薬物間相互作用の重篤度、機序、根拠が不明確なこと、危険因子や回避法（用法・用量調節など）の情報が不十分であることなどが、依然として見られるとの指摘もある。

また、現行の記載内容に関して、相手方薬剤の記載方法が曖昧で分かりにくい場合がある²⁾、薬物相互作用情報が過剰で真に危険な組み合わせが分かりにくい場合がある³⁾、薬物代謝や薬物動態パラメータなどを反映すべき⁴⁾などの意見もある。

このため、添付文書で必要とされる情報提供のあり方について検討するため、(社)日本臨床薬剤師会会員施設の40施設を対象に、パイロット調査を実施した。

今回の回答内容を踏まえ、来年度、本調査を実施する予定である。

D. 結論

2003年4月版日本医薬品集DBを用いた調査により、掲載医薬品2,022種のうち、239種の医薬品(11.8%)の添付文書中にCYP関連情報が記載されていることがわかった。また、194種(9.6%)の添付文書中にCYP分子種が記載されており、そのうちの65%にCYP3A4が記載されており、次いで、CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9の記載が多く見られた。この結果は、CYPが関わる薬の代謝の中で各分子種が関与する割合を反映していると考えられた。薬効別調査では、中枢神経系用薬、循環器用薬、ホ

ルモン剤、化学療法剤、腫瘍用薬の20%以上にCYP関連情報が記載されていることがわかったが、各薬効群によるCYP分子種の記載状況等の違いは見られなかった。

2000年1月版、2001年4月版、2002年10月版、2003年4月版日本医薬品集DBを用いた調査では、添付文書中のCYP関連情報の記載は年次ごとに充実してきていることがわかった。しかしながら、現在臨床で用いられている薬の80%以上がCYPにより代謝されていると言われている(加藤 2003)ことから考えると、その記載量は少なく、更に充実されるべきものと考えられた。1991年以降に承認された医薬品について、その承認取得年別調査を行ったところ、承認取得年が古い医薬品ほど添付文書中にCYP関連情報が記載されている割合は少なく、新しいものほど、CYP関連情報の記載が充実していることがわかった。この結果は、添付文書記載要領の改訂や薬物動態、薬物間相互作用に関するガイドラインの公表などとも相まって、CYPに関する情報は年々充実してきているものの、承認取得年が古い医薬品の添付文書中では、それらの情報が十分に反映されていない可能性があることを示唆していると考えられた。

スタチン系薬剤については、CYPにより代謝を受ける薬剤に関しては、添付文書中に分子種に関する記載があったが、薬物動態の項に記載されていても、相互作用欄には具体的な情報が記載されていない事例などもあった。

また、主にCYP3A4で代謝されるシンバスタチンとアトルバスタチンについて、文献情報と日米の添付文書記載状況の比較を行ったところ、日米とも、具体的な血中濃度の変化率や、併用時の対処法について触れられていない、文献上の相互作用の大きさと添付文書上の位置づけが一致しない、などの事例があった。

相互作用によるリスクの評価及び回避のためには、代謝に関与する酵素名や、定量的な血中濃度の変化値などの情報を反映していく必要があると考えられる。

薬剤とフルーツジュースとの薬物動態相互作用については、19 薬剤の AUC/C_{max} が GFJ により影響されることが 1998 年の総説で示されて以来、24 薬剤が新たに影響を受けるとして報告された。影響の殆どの場合には AUC/C_{max} の増加であるが、数種の薬剤については減少であった。前者の作用機構は P-糖タンパク機能抑制の軽微な関与の可能性を伴った腸管 CYP3A4 の "mechanism-based" な抑制で、後者は腸管 OATPs の抑制によると考えられる。セビリアオレンジジュースや甘味オレンジジュースもまたある種の抑制作用を発現することが見出された。しかし、柑橘類ジュース中のどの成分が *in vivo* で薬剤の AUC/C_{max} に影響を与えるのかについての結論は出ていない。

柑橘類ジュースと薬剤との相互作用の複雑さと影響を受ける薬剤が広範に亘っていることを考えると、臨床的にその薬剤と柑橘類ジュースとの相互作用について検討され、問題がないことが明らかになっている場合以外は、投薬治療中は、GFJ に限らず、柑橘類ジュースの摂取を避けた方がよいと考えられる。さらに、GFJ 摂取後の腸管 CYP3A4 への影響は 24 時間以上持続することから、少なくとも服薬 24 時間前の柑橘類ジュースの摂取には注意を払う必要がある。

E. 健康被害情報

特になし

F. 参考文献

I 添付文書中の CYP に関する記載状況の解析について

医薬品機構：医薬品情報提供ホームページ
(<http://www.pharmasys.gr.jp/>)

医薬品製造指針 (2001) 薬事審査研究会監修、
じほう発行

医療用日本医薬品集 (2004) (第 27 版)、(株)
日本医薬情報センター JAPIC 編集、(株)
じほう発行

日本医薬品情報センター/じほう、日本医薬品
集 DB<2003 年 4 月版>

日本医薬品情報センター/じほう、日本医薬品
集 DB<2000 年 4 月版>

日本医薬品情報センター/じほう、日本医薬品
集 DB<2001 年 4 月版>

日本医薬品情報センター/じほう、日本医薬品
集 DB<2002 年 10 月版>

引用文献

- 1) 加藤隆一 (2003) 臨床薬物動態学—臨床薬理学・薬物療法の基礎として—改訂第 3 版
- 2) 平成 10 年 12 月 16 日厚科審第 13 号「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について (答申)」
- 3) 平成 9 年 4 月 25 日薬発第 606 号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」
- 4) 平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」
- 5) 平成 9 年 4 月 25 日薬安第 59 号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」
- 6) 平成 10 年 6 月 26 日医薬審第 496 号「非臨床薬物動態ガイドラインについて」
- 7) Guidance for Industry: Drug Metabolism / Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies in Vitro (Apr 1997)
- 8) Guidance for Industry: In Vivo Drug Metabolism / Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling (Nov 1999)
- 9) 平成 13 年 6 月 1 日医薬審発第 796 号「医薬品の臨床薬物動態試験について」
- 10) 平成 13 年 6 月 4 日医薬審発第 813 号「薬物相互作用の検討方法について」

II スタチン系薬剤の代謝に関与する代謝酵素と添付文書における記載状況について

日本医薬品情報センター/じほう、日本医薬品
集 DB<2003 年 10 月版>

医薬品機構：医薬品情報提供ホームページ

(<http://www.pharmasys.gr.jp/>)

PDR 57(2003)(Micromedex 社)

引用文献

- 1) Clin Pharmacokinet. 2002;41(5):343-70)
- 2) Arzneimittelforschung. 2002;
52(10):745-53
- 3) Cardiovasc Drug Rev. 2003 Fall;
21(3):199-215
- 4) Goodman & Gilman's The Pharmacological
Basis of Therapeutics, 10th Edition,
McGraw-Hill, 2001 p. 15)
- 5) Clin Pharmacokinet. 2002; 41(5): 343-70)
- 6) Clin Pharmacol Ther. 1998; 63(3): 332-41
- 7) Ann Pharmacother. 2001; 35(1):26-31
- 8) Clin Pharmacol Ther. 1998; 64(2): 177-82
- 9) AIDS. 2002; 16(4): 569-77
- 10) Antimicrob Agents Chemother. 2001;
45(12): 3445-50
- 11) Atherosclerosis. 2001; 158(2):417-23
- 12) J Clin Invest. 1997; 99: 2545-53)
- 13) Clin Pharmacol Ther. 2000; 68(4): 384-90
- 14) Clin Pharmacol Ther. 1998, 64(5): 477-83
- 15) Clin Pharmacol Ther. 1998; 64(1): 58-65
- 16) J Clin Pharmacol. 2002; 42(4): 444-9
- 17) J Clin Pharmacol. 1999; 39 (5): 501-4
- 18) J Clin Pharmacol. 2000; 40(1): 91-8
- 19) Am J Transplant. 2001; 1(4): 382-6
- 20) Clin Pharmacol Ther. 1999; 66(2): 118-27

III 薬剤とフルーツジュースとの薬物動態相互作用について

Backman JT, Maenpaa J, Belle DJ, Wrighton SA, Kivisto KT, Neuvonen PJ (2000) Lack of correlation between in vitro and in vivo studies on the effects of tangeretin and tangerine juice on midazolam hydroxylation. Clin Pharmacol Ther 67: 382-90.

Bailey DG, Arnold JM, Munoz C, Spence JD (1993a) Grapefruit juice--felodipine interaction: mechanism, predictability, and effect of naringin. Clin Pharmacol Ther 53:

637-42.

Bailey DG, Arnold JM, Spence JD (1994) Grapefruit juice and drugs. How significant is the interaction? Clin Pharmacokinet 26: 91-8.

Bailey DG, Arnold JM, Strong HA, Munoz C, Spence JD (1993b) Effect of grapefruit juice and naringin on nisoldipine pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther 53: 589-94.

Bailey DG, Dresser GK, Bend JR (2003) Bergamottin, lime juice, and red wine as inhibitors of cytochrome P450 3A4 activity: comparison with grapefruit juice. Clin Pharmacol Ther 73: 529-37.

Bailey DG, Dresser GK, Kreeft JH, Munoz C, Freeman DJ, Bend JR (2000) Grapefruit-felodipine interaction: effect of unprocessed fruit and probable active ingredients. Clin Pharmacol Ther 68: 468-77.

Bailey DG, Kreeft JH, Munoz C, Freeman DJ, Bend JR (1998b) Grapefruit juice-felodipine interaction: effect of naringin and 6',7'-dihydroxybergamottin in humans. Clin Pharmacol Ther 64: 248-56.

Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD (1998a) Grapefruit juice-drug interactions. Br J Clin. Pharmacol 46: 101-10.

Bailey DG, Munoz C, Arnold JMO, Strong HA, Spence JD (1992) Grapefruit juice and naringin interaction with nitrendipine. Clin Pharmacol Ther 51: 156.

Bailey DG, Spence JD, Munoz C, Arnold JM (1991) Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. Lancet 337: 268-9.

Banfield C, Gupta S, Marino M, Lim J, Affrime M (2002) Grapefruit juice reduces the oral bioavailability of fexofenadine but not desloratadine. Clin Pharmacokinet 41: 311-8.

Becquemont L, Verstuyft C, Kerb R, Brinkmann U, Lebot M, Jaillon P, Funck-Brentano C (2001) Effect of grapefruit juice on digoxin

- pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther* 70: 311-6.
- Brunner LJ, Pai KS, Munar MY, Lande MB, Olyaei AJ, Mowry JA (2000) Effect of grapefruit juice on cyclosporin A pharmacokinetics in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant* 4: 313-21.
- Castro N, Jung H, Medina R, Gonzalez-Esquivel D, Lopez M, Sotelo J (2002) Interaction between grapefruit juice and praziquantel in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 1614-6.
- Chan WK, Nguyen LT, Miller VP, Harris RZ (1998) Mechanism-based inactivation of human cytochrome P450 3A4 by grapefruit juice and red wine. *Life Sci* 62: PL135-42.
- Charbit B, Becquemont L, Lepere B, Peytavin G, Funck-Brentano C (2002) Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between grapefruit juice and halofantrine. *Clin Pharmacol Ther* 72: 514-23.
- Cheng KJ, Krishnamurty HG, Jones GA, Simpson FJ (1971) Identification of products produced by the anaerobic degradation of naringin by *Butyrivibrio* sp. C₃. *Can J Microbiol* 17: 129-31.
- Cheng KL, Nafziger AN, Peloquin CA, Amsden GW (1998) Effect of grapefruit juice on clarithromycin pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 927-9.
- Christensen H, Asberg A, Holmboe AB, Berg KJ (2002) Coadministration of grapefruit juice increases systemic exposure of diltiazem in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 58: 515-20.
- Clifford CP, Adams DA, Murray S, Taylor GW, Wilkins MR, Boobis AR, Davies DS (1997) The cardiac effects of terfenadine after inhibition of its metabolism by grapefruit juice. *Eur J Clin Pharmacol* 52: 311-5.
- Demarles D, Gillotin C, Bonaventure-Paci S, Vincent I, Fosse S, Taburet AM (2002) Single-dose pharmacokinetics of amprenavir coadministered with grapefruit juice. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 1589-90.
- Desta Z, Kivisto KT, Lilja JJ, Backman JT, Soukhova N, Neuvonen PJ, Flockhart DA (2001) Stereoselective pharmacokinetics of cisapride in healthy volunteers and the effect of repeated administration of grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol* 52: 399-407.
- Di Marco MP, Edwards DJ, Wainer IW, Ducharme MP (2002) The effect of grapefruit juice and seville orange juice on the pharmacokinetics of dextromethorphan: The role of gut CYP3A and P-glycoprotein. *Life Sci* 71: 1149-60.
- Dresser GK, Bailey DG, Leake BF, Schwarz UI, Dawson PA, Freeman DJ, Kim RB (2002) Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther* 71: 11-20.
- Ducharme MP, Warbasse LH, Edwards DJ (1995) Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 57: 485-91.
- Eagling VA, Profit L, Back DJ (1999) Inhibition of the CYP3A4-mediated metabolism and P-glycoprotein-mediated transport of the HIV-1 protease inhibitor saquinavir by grapefruit juice components. *Br J Clin Pharmacol* 48: 543-52.
- Ebert U, Oertel R, Kirch W (2000) Influence of grapefruit juice on scopolamine pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy male and female subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 38: 523-31.
- Edgar B, Bailey D, Bergstrand R, Johnsson G, Regardh CG (1992) Acute effects of drinking grapefruit juice on the pharmacokinetics and dynamics of felodipine--and its potential

- clinical relevance. *Eur J Clin Pharmacol*. 42: 313-7.
- Edwards DJ, Fitzsimmons ME, Schuetz EG, Yasuda K, Ducharme MP, Warbasse LH, Woster PM, Schuetz JD, Watkins P (1999) 6',7'-Dihydroxybergamottin in grapefruit juice and Seville orange juice: effects on cyclosporine disposition, enterocyte CYP3A4, and P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 65: 237-44.
- Fingerova H, Oborna I, Petrova P, Budikova M, Jezdinsky J (2003) [Does grapefruit juice increase the bioavailability of orally administered sex steroids?], *Ceska Gynekol*. 68: 117-21.
- Fuhr U (1998) Drug interactions with grapefruit juice. Extent, probable mechanism and clinical relevance. *Drug Safety* 18: 251-72.
- Fuhr U, Klittich K, Staib AH (1993) Inhibitory effect of grapefruit juice and its bitter principal, naringenin, on CYP1A2 dependent metabolism of caffeine in man. *Br J Clin Pharmacol* 35: 431-6.
- Fuhr U, Kummert AL (1995b) The fate of naringin in humans: a key to grapefruit juice-drug interactions? *Clin Pharmacol Ther*. 58; 365-73.
- Fuhr U, Maier-Bruggemann A, Blume H, Muck W, Unger S, Kuhlmann J, Huschka C, Zaigler M, Rietbrock S, Staib AH (1998) Grapefruit juice increases oral nimodipine bioavailability., *Int J Clin Pharmacol Ther* 36: 126-32.
- Fuhr U, Muller-Peltzer H, Kern R, Lopez-Rojas P, Junemann M, Harder S, Staib AH (2002) Effects of grapefruit juice and smoking on verapamil concentrations in steady state. *Eur J Clin Pharmacol* 58: 45-53.
- Garg SK, Kumar N, Bhargava VK, Prabhakar SK (1998) Effect of grapefruit juice on carbamazepine bioavailability in patients with epilepsy. *Clin Pharmacol Ther* 64: 286-8.
- Guo LQ, Fukuda K, Ohta T, Yamazoe Y (2000) Role of furanocoumarin derivatives on grapefruit juice-mediated inhibition of human CYP3A activity. *Drug Metab Dispos* 28: 766-71.
- Gupta MC, Garg SK, Badyal D, Malhotra S, Bhargava VK (1999) Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of theophylline in healthy male volunteers. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 21: 679-82.
- Hermann M, Asberg A, Reubsæet JL, Sather S, Berg KJ, Christensen H (2002) Intake of grapefruit juice alters the metabolic pattern of cyclosporin A in renal transplant recipients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 40: 451-6.
- Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P (2002) St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 54: 349-56.
- Ho PC, Chalcraft SC, Coville PF, Wanwimolruk S (1999) Grapefruit juice has no effect on quinine pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 55: 393-8.
- Hollander AA, van Rooij J, Lentjes GW, Arbouw F, van Bree JB, Schoemaker RC, van Es LA, van der Woude FJ, Cohen AF (1995) The effect of grapefruit juice on cyclosporine and prednisone metabolism in transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 57: 318-24.
- Ikegawa T, Ushigome F, Koyabu N, Morimoto S, Shoyama Y, Naito M, Tsuruo T, Ohtani H, Sawada Y (2000) Inhibition of P-glycoprotein by orange juice components, polymethoxyflavones in adriamycin-resistant human myelogenous leukemia (K562/ADM) cells. *Cancer Lett* 160: 21-8.
- Jetter A, Kinzig-Schippers M, Walchner-Bonjean M, Hering U, Buiitta J, Schreiner P, Sorgel F, Fuhr U (2002) Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of sildenafil. *Clin Pharmacol*