

- Ther 71: 21-9.
- Josefsson M, Zackrisson AL, Ahlner J (1996) Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 51: 189-93.
- Kanazawa S, Ohkubo T, Sugawara K (2001) The effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of erythromycin. *Eur J Clin Pharmacol* 56: 799-803.
- Kantola T, Kivistö KT, Neuvonen PJ (1998) Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther* 63: 397-402.
- Kivisto KT, Lamberg TS, Neuvonen PJ (1999a) Interactions of buspirone with itraconazole and rifampicin: effects on the pharmacokinetics of the active 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine metabolite of buspirone. *Pharmacol Toxicol* 84: 94-7.
- Ku YM, Min DI, Flanigan M (1998) Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of microemulsion cyclosporine and its metabolite in healthy volunteers: does the formulation difference matter? *J Clin Pharmacol* 38: 959-65.
- Kuhnau J (1976) The flavonoids: a class of semi-essential food components; their role in human nutrition. *World Rev Nutr Diet* 24: 117-91.
- Kumar N, Garg SK, Prabhakar S (1999) Lack of pharmacokinetic interaction between grapefruit juice and phenytoin in healthy male volunteers and epileptic patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 21: 629-32.
- Lane HY, Jann MW, Chang YC, Chiu CC, Huang MC, Lee SH, Chang WH (2001) Repeated ingestion of grapefruit juice does not alter clozapine's steady-state plasma levels, effectiveness, and tolerability. *J Clin Psychiatry* 62: 812-7.
- Lee AJ, Chan WK, Harralson AF, Buffum J, Bui BC (1999) The effects of grapefruit juice on sertraline metabolism: an in vitro and in vivo study. *Clin Ther* 21: 1890-9.
- Libersa CC, Brique SA, Motte KB, Caron JF, Guedon-Moreau LM, Humbert L, Vincent A, Devos P, Lhermitte MA (2000) Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol* 49: 373-8.
- Lilja JJ, Backman JT, Laitila J, Luurila H, Neuvonen PJ (2003) Itraconazole increases but grapefruit juice greatly decreases plasma concentrations of celiprolol. *Clin Pharmacol Ther* 73: 192-8.
- Lilja JJ, Kivisto KT, Backman JT, Lamberg TS, Neuvonen PJ (1998a) Grapefruit juice substantially increases plasma concentrations of buspirone. *Clin Pharmacol Ther* 64: 655-60.
- Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ (1998b) Grapefruit juice-simvastatin interaction: Effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 64: 477-83.
- Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ (1999) Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 66: 118-27.
- Lilja JJ, Kivisto KT, Backman JT, Neuvonen PJ (2000) Effect of grapefruit juice dose on grapefruit juice-triazolam interaction: repeated consumption prolongs triazolam half-life. *Eur J Clin Pharmacol*. 56: 411-5.
- Lippert C, Ling J, Brown P, Burmaster S, Eller M, Cheng L, Thompson R and Weir S (1995) Mass balance and pharmacokinetics of MDL 16455A in healthy male volunteers. *Pharm Res* 12: S390.
- Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA, Brown MB, Guo W, Watkins PB (1997a) Grapefruit juice increases

- felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J Clin Invest* 99: 2545-53.
- Lown KS, Mayo RR, Leichtman AB, Hsiao HL, Turgeon DK, Schmiedlin-Ren P, Brown MB, Guo W, Rossi SJ, Benet LZ, Watkins PB (1997b) Role of intestinal P-glycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 62: 248-60.
- Malhotra S, Bailey DG, Paine MF, Watkins PB (2001) Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furanocoumarins. *Clin Pharmacol Ther* 69: 14-23.
- Manthey JA and Grohmann K (1998) Phenols in citrus peel byproducts. Concentrations of hydroxycinnamates and polymethoxylated flavones in citrus peel molasses. *J Agric Food Chem* 49: 3268-73.
- Mazzu AL, Lasseter KC, Shamblen EC, Agarwal V, Lettieri J, Sundaresen P (2000) Itraconazole alters the pharmacokinetics of atorvastatin to a greater extent than either cerivastatin or pravastatin. *Clin Pharmacol Ther*, 68: 391-400.
- Min DI, Ku YM, Geraets DR, Lee H (1996) Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of quinidine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 36: 469-76.
- Ohnishi A, Matsuo H, Yamada S, Takanaga H, Morimoto S, Shoyama Y, Ohtani H, Sawada Y (2000) Effect of furanocoumarin derivatives in grapefruit juice on the uptake of vinblastine by Caco-2 cells and on the activity of cytochrome P450 3A4. *Br J Pharmacol* 130: 1369-77.
- Ozdemir M, Aktan Y, Boydag BS, Cingi MI, Musmul A (1998) Interaction between grapefruit juice and diazepam in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 23: 55-9.
- Parker RB, Yates CR, Soberman JE, Laizure SC (2003) Effects of grapefruit juice on intestinal P-glycoprotein: evaluation using digoxin in humans. *Pharmacotherapy* 23: 979-87.
- Penzak SR, Acosta EP, Turner M, Edwards DJ, Hon YY, Desai HD, Jann MW (2002) Effect of Seville orange juice and grapefruit juice on indinavir pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 42: 1165-70.
- Penzak SR, Gubbins PO, Gurley BJ, Wang PL, Saccante M (1999) Grapefruit juice decreases the systemic availability of itraconazole capsules in healthy volunteers. *Ther Drug Monit* 21: 304-9.
- Ranganna S, Govindarajan VS, Ramana KV (1983) Citrus fruits. Part II. Chemistry, technology, and quality evaluation. B. Technology. *Crit Rev Food Sci Nutr* 19: 1-98.
- Reif S, Nicolson MC, Bisset D, Reid M, Kloft C, Jaehde U, Mcleod HL (2002) Effect of grapefruit juice intake on etoposide bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol* 58: 491-4.
- Schmiedlin-Ren P, Edwards DJ, Fitzsimmons ME, He K, Lown KS, Woster PM, Rahman A, Thummel KE, Fisher JM, Hollenberg PF, Watkins PB (1997) Mechanisms of enhanced oral availability of CYP3A4 substrates by grapefruit constituents. Decreased enterocyte CYP3A4 concentration and mechanism-based inactivation by furanocoumarins. *Drug Metab Dispos* 25: 1228-33.
- Schubert W, Cullberg G, Edgar B, Hedner T (1994) Inhibition of 17 beta-estradiol metabolism by grapefruit juice in ovariectomized women. *Maturitas*. 20: 155-63.
- Shelton MJ, Wynn HE, Hewitt RG, DiFrancesco R (2001) Effects of grapefruit juice on pharmacokinetic exposure to indinavir in HIV-positive subjects. *J Clin Pharmacol*. 41: 435-42.
- Sigusch H, Hippus M, Henschel L, Kaufmann K,

- Hoffmann A (1994) Influence of grapefruit juice on the pharmacokinetics of a slow release nifedipine formulation. *Pharmazie* 49: 522-4.
- Silverman RB (1988) Mechanism-based enzyme inactivation, in *Chemistry and Enzymology*, vols 1 and 2, pp 3-16, CRC Press, Boca Raton, FL.
- Soons PA, Vogels BA, Roosemalen MC, Schoemaker HC, Uchida E, Edgar B, Lundahl J, Cohen AF, Breimer DD (1991) Grapefruit juice and cimetidine inhibit stereoselective metabolism of nitrendipine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 50: 394-403.
- Takanaga H, Ohnishi A, Matsuo H, Sawada Y (1998) Inhibition of vinblastine efflux mediated by P-glycoprotein by grapefruit juice components in caco-2 cells. *Biol Pharm Bull* 21: 1062-6.
- Takanaga H, Ohnishi A, Yamada S, Matsuo H, Morimoto S, Shoyama Y, Ohtani H, Sawada Y (2000) Polymethoxylated flavones in orange juice are inhibitors of P-glycoprotein but not cytochrome P450 3A4. *J Pharmacol Exp Ther* 293: 230-6.
- Talajic M, DeRoode MR, Nattel S (1987) Comparative electrophysiologic effects of intravenous amiodarone and desethylamiodarone in dogs: evidence for clinically relevant activity of the metabolite. *Circulation* 75: 265-71.
- Tassaneeyakul W, Guo LQ, Fukuda K, Ohta T, Yamazoe Y (2000a) Inhibition selectivity of grapefruit juice components on human cytochromes P450. *Arch Biochem Biophys* 378: 356-63.
- Tassaneeyakul W, Vannaprasaht S, Yamazoe Y (2000b) Formation of omeprazole sulphone but not 5-hydroxyomeprazole is inhibited by grapefruit juice, *Br J Clin Pharmacol*, 49: 139-44.
- Uno T, Ohkubo T, Sugawara K, Higashiyama A, Motomura S (2000) Effect of grapefruit juice on the disposition of nifedipine after administration of intravenous and oral doses. *Clin Pharmacol Ther* 61: 209.
- van Agtmael MA, Gupta V, van der Graaf CA, van Boxtel CJ (1999) The effect of grapefruit juice on the time-dependent decline of artemether plasma levels in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 66: 408-14.
- van Rooij J, van der Meer FJM, Schoemaker HC, Cohen AF (1993) Comparison of the effect of grapefruit juice and cimetidine on pharmacokinetics and anticoagulant effect of a single dose of acenocoumarol (Abstract). *Br J Clin Pharmacol*. 35: 548P.
- Vandel S, Netillard C, Perault MC, Bel AM (2000) Plasma levels of clozapine and desmethylclozapine are unaffected by concomitant ingestion of grapefruit juice. *Eur J Clin Pharmacol* 56: 347-8.
- Vandel P, Regina W, Reix I, Vandel S, Sechter D, Bizouard P (1999) [Grapefruit juice as a contraindication? An approach in psychiatry]. *Encephale*. 25: 67-71.
- Varis T, Kivisto KT, Neuvonen PJ (2000) Grapefruit juice can increase the plasma concentrations of oral methylprednisolone. *Eur J Clin Pharmacol* 56: 489-93.
- Veronese ML, Gillen LP, Burke JP, Dorval EP, Hauck WW, Pequignot E, Waldman SA, Greenberg HE (2003) Exposure-dependent inhibition of intestinal and hepatic CYP3A4 in vivo by grapefruit juice. *J Clin Pharmacol* 43: 831-9.
- Weber A, Jager R, Borner A, Klinger G, Vollandt R, Matthey K, Balogh A (1996) Can grapefruit juice influence ethinylestradiol bioavailability? *Contraception*. 53: 41-7.
- Willner K (1963) Ausscheidung und Abbau von

(+)-3-Methoxy-N-methylmorphinan und seinen entmethylierten Derivaten beim Menschen. *Arzneim Forsch* 13: 26-9.

Xu J, Go ML, Lim LY (2003) Modulation of digoxin transport across Caco-2 cell monolayers by citrus fruit juices: lime, lemon, grapefruit, and pummelo. *Pharm Res* 20: 169-76.

Yasui N, Kondo T, Furukori H, Kaneko S, Ohkubo T, Uno T, Osanai T, Sugawara K, Otani K (2000) Effects of repeated ingestion of grapefruit juice on the single and multiple oral-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam. *Psychopharmacology (Berl)* 150: 185-90.

Zaidenstein R, Soback S, Gips M, Avni B, Dishy V, Weissgarten Y, Golik A, Scapa E (2001) Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E3174 in healthy volunteers. *Ther Drug Monit* 23: 369-73.

Zhou L, Chen BP, Kluger J, Fan C, Chow MS (1998) Effects of amiodarone and its active metabolite desethylamiodarone on the ventricular defibrillation threshold. *J Am Col. Cardiol* 31: 1672-8.

IV アンケート調査について

1) 月刊薬事 1996; 38(3): 803-10

2) 日本医師会雑誌 2003; 128(3): 460-1

3) 薬物動態 2000; 15 (3): 250-4

4) 薬物動態 2000; 15 (5): 467-71

G. 研究発表

1. 論文発表

Umemura T, Kai S, Hasegawa R, Kanki K, Kitamura Y, Nishikawa A, Hirose M (2003) Prevention of dual promoting effects of pentachlorophenol, an environmental pollutant, on diethylnitrosamine-induced hepato- and cholangio-carcinogenesis in mice by green tea

infusion. *Carcinogenesis*, **24(6)**, 1105-1109.

Sai K, Kaniwa N, Itoda M, Saito Y, Hasegawa R, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kitamura Y, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J (2003) Haplotype analysis of *ABCB1/MDR1* blocks in a Japanese population reveals genotype-dependent renal clearance of irinotecan. *Pharmacogenetics*, **13(12)**, 741-754.

Koyano S, Kurose K, Saito Y, Ozawa S, Hasegawa R, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Nakajima T, Matsumoto K, Akasawa A, Saito H, Sawada J (2004) Functional characterization and cellular localization of four naturally occurring variants of human pregnane X receptor (PXR): one variant causes dramatic loss of both DNA binding activity and the transactivation of the *CYP3A4* promoter/enhancer region. *Drug Metab Dispos*, **32(1)**, 149-154.

Ikeda S, Kurose K, Ozawa S, Sai K, Hasegawa R, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Nakajima T, Matsumoto K, Saito H, Goto Y, Kimura H, atoh M, Sugai K, Minami N, Shirao K, Tamura T, Yamamoto N, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Saito Y, Sawada J (200x) Twenty-six novel single nucleotide polymorphisms and their frequencies of the *NR1I3* (CAR) gene in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet (SNP Communication)*, in press.

Sai K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Jinno H, Hasegawa R, Kaniwa N, Sawada J, Komamura K, Ueno K, Kamakura K, Kitakaze M, Kitamura Y, Kamatani N, Minami H, Ohtsu A, Shirao K, Yoshida T, Saijo N (2004) *UGT1A1* Haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese cancer patients. *J Clin Oncol*, in press.

Fukuda N, Ito Y, Yamaguchi M, Mitsumori K,

Koizumi M, Hasegawa R, Kamata E, Ema M
(2004) Unexpected nephrotoxicity induced by
tetrabromobisphenol A in newborn rats. Toxicol
Lett, in press.

2.学会発表

第 30 回日本トキシコロジー学会学術年会
(2003) 7 月 相模原

臭素酸カリウムのラット腎発がん過程に対
する酸化ストレスの関与

梅村隆志、神吉けい太、北村泰樹、今沢孝
喜、長谷川隆一、西村哲治、西川秋佳、広
瀬雅雄

第 30 回日本トキシコロジー学会学術年会
(2003) 7 月 相模原

2-クロロフェノールの新生児および若齢ラット
における発現毒性と無毒性量の比較検討

本田久美子、緒方英博、古川浩美、和泉宏幸、
小泉睦子、鎌田栄一、江馬 眞、長谷川隆一

第 30 回日本トキシコロジー学会学術年会
(2003) 7 月 相模原

3-エチルフェノールの新生児反復投与毒性
および若齢動物毒性試験結果との比較

西村信雄、池谷政道、石田 茂、小泉睦子、
鎌田栄一、江馬 眞、長谷川隆一

Twelfth North American ISSX (International
Society for the Study of Xenobiotics) Meeting
(2003) October Providence, Rhode Island,
USA

Pharmacokinetics of irinotecan and its
metabolites in Japanese cancer patients

Kaniwa N, Sai K, Saito Y, Hasegawa R, Shirao
K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N,
Ozawa S, Sawada J

第 18 回日本薬物動態学会年会 (2003) 10 月 札
幌

てんかん患者におけるカルバマゼピン動態
～薬物代謝酵素の遺伝子多型の影響～

中島由起子、鹿庭なほ子、齋藤嘉朗、始関
紀彰、渡辺秀実、福島(上坂)浩実、長谷川
隆一、小嶋茂雄、小澤正吾、澤田純一、南

成祐、加藤昌明、須貝研司、木村英雄、後
藤雄一

Joint International Meeting of the Japanese Society of
Toxicologic Pathology/ the International
Federation of Societies of Toxicologic Pathology;
Co-sponsored by the International Academy of
Toxicologic Pathology (2004) February Kobe,
Japan

Renal damage in newborn rats treated with
p-Cumylphenol

Yamaguchi Y, Nishimura N, Yahara M,
Edamoto H, Ikezaki S, Kasahara K, Tamura K,
Kamata E, Hasegawa R, Ema M

日本薬学会 第 124 回年会 (2004) 3 月 大阪
医薬品とグレープフルーツジュースの相互作
用に関する添付文書中の記載状況についての
調査研究

平田睦子、松本真理子、齋藤充生、浦野勉、
長谷川隆一

日本薬学会 第 124 回年会 (2004) 3 月 大阪
スタチン系薬剤と他剤との臨床薬物動態相
互作用の非臨床データからの予測性につい
て

長谷川隆一、平田睦子、齋藤充生、浦野 勉

日本薬学会 第 124 回年会 (2004) 3 月 大阪
薬物代謝酵素チトクローム P450 の医薬品添
付文書中における記載状況

浦野 勉、平田睦子、齋藤充生、長谷川隆一

日本薬学会 第 124 回年会 (2004) 3 月 大阪
日本人癌患者における塩酸イリノテカンの
母集団薬物動態

鹿庭なほ子、長谷川隆一、佐井君江、小澤正
吾、齋藤嘉朗、澤田純一、白尾国昭、南 博
信、大津 敦、吉田輝彦、西條長宏

日本薬学会 第 124 回年会 (2004) 3 月 大阪
ゲムシタピン薬物動態に及ぼす CDA 遺伝子
一塩基多型 (SNPs) の影響

衫山永見子、金秀良、花尻瑠理、齋藤嘉朗、
長谷川隆一、米盛勸、上野秀樹、奥坂拓志、
古瀬純司、西條長宏、小澤正吾、鹿庭なほ子、

澤田純一

日本薬学会 第124回年会 (2004)3月 大阪

UGT1A1 の遺伝子多型の人種差

黒瀬光一、頭金正博、長谷川隆一、佐伯真弓、
斉藤嘉朗、越前宏俊、家入一郎、千葉寛、鹿
庭なほ子

H. 知的所有権の取得状況

なし

Fig. 1 添付文書中にCYP分子種が記載されている医薬品

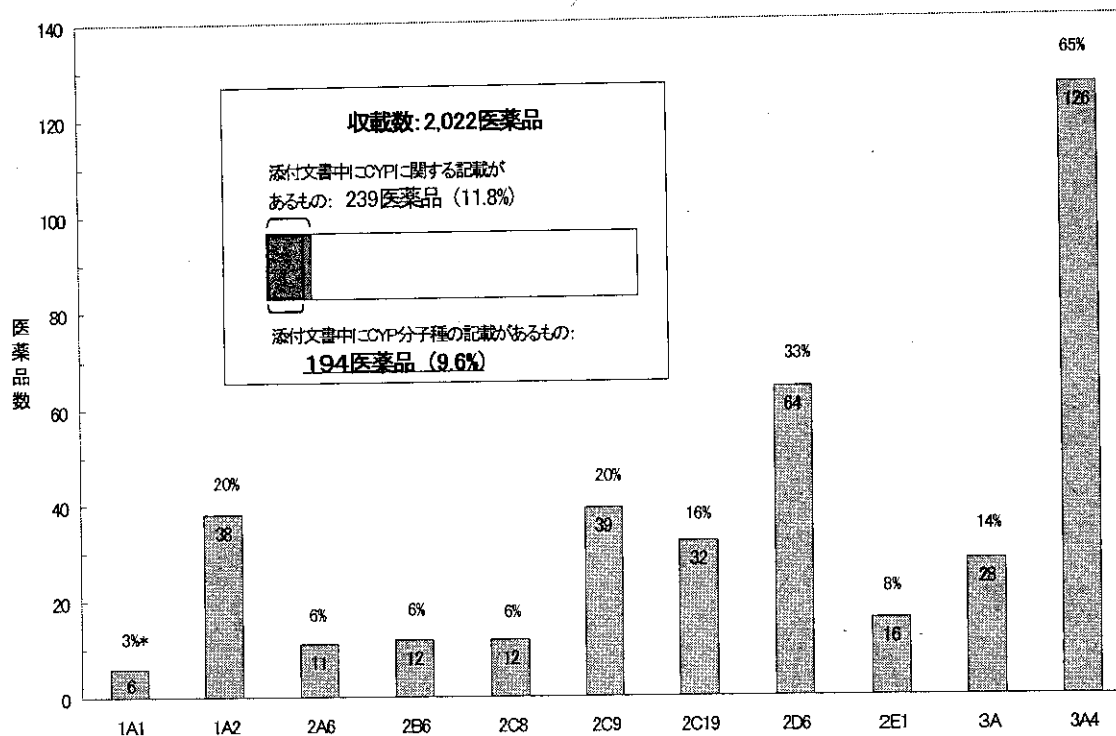
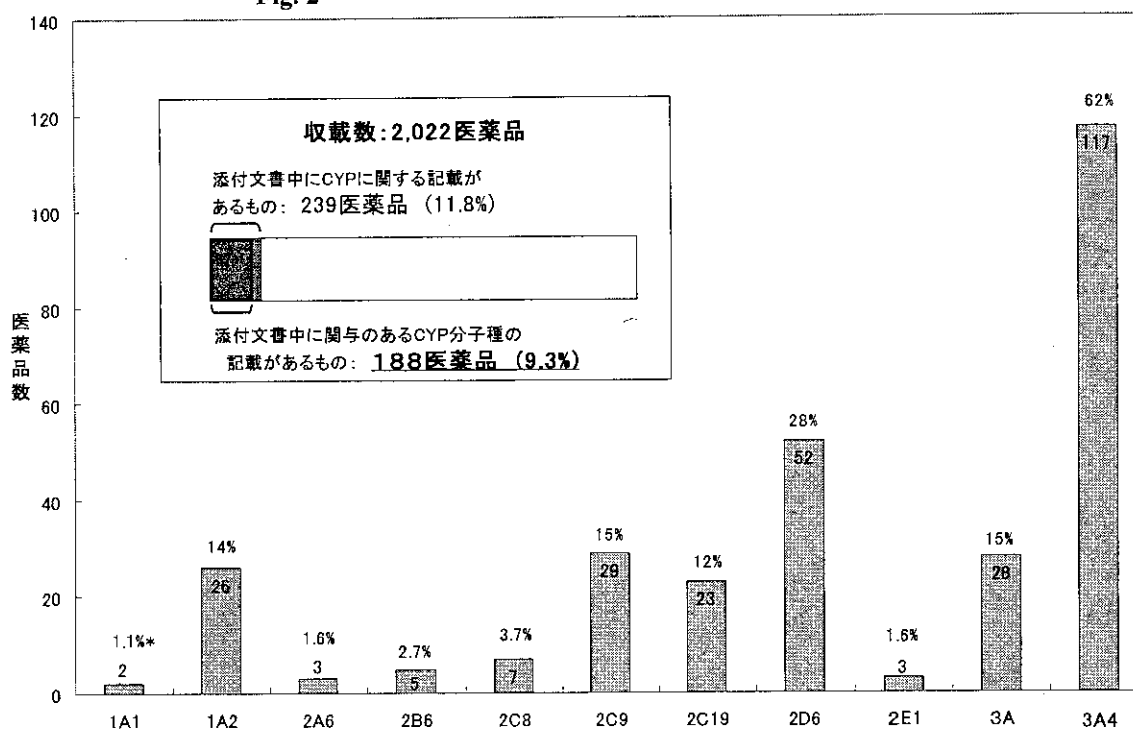


Fig. 2 添付文書中に関与のあるCYP分子種の記載がある医薬品



*: 添付文書中に関与のあるCYP分子種の記載がある188医薬品に対する割合

Table 1, 薬効分類 (医療薬日本医薬品集第27版より)

神経系及び感覚器官用医薬品	
大分類	小分類
中樞神経系用薬	全身麻酔剤 催眠鎮静剤、抗不安剤 抗てんかん剤 解熱鎮痛消炎剤 興奮剤、覚せい剤 抗パーキンソン剤 精神神経用剤 総合感覚剤 その他の中樞神経系用薬
末梢神経系用薬	局所麻酔剤 骨格筋弛緩剤 自律神経剤 鎮けい剤 発汗剤、止汗剤 その他の末梢神経系用薬
感覚器官用薬	眼科用剤 耳鼻科用剤 鎮量剤 その他の感覚器官用薬
その他の神経系及び感覚器官用医薬品	
個々の器官系用医薬品	
大分類	小分類
循環器官用薬	強心剤 不整脈用剤 利尿剤 血圧降下剤 血管補強剤 血管収縮剤 血管拡張剤 高脂血症用剤 その他の循環器官用薬
呼吸器官用薬	呼吸促進剤 鎮咳剤 去たん剤 鎮咳去たん剤 気管支拡張剤 含嗽剤 その他の呼吸器官用薬
消化器官用薬	止しゃり剤、整腸剤 消化性潰瘍用剤 健胃消化剤 制酸剤 下剤、浣腸剤 利胆剤 複合胃腸剤 その他の消化器官用薬
ホルモン剤 (抗ホルモン剤を含む)	脳下垂体ホルモン剤 唾腺ホルモン剤 甲状腺、副甲状腺ホルモン剤 タンパク同化ステロイド剤 副腎ホルモン剤 男性ホルモン剤 卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤 混合ホルモン剤 その他のホルモン剤 (抗ホルモン剤を含む)
泌尿生殖器官及び肛門用薬	泌尿器官用剤 生殖器官用剤 (性病予防剤を含む) 子宮収縮剤 避妊剤 痔疾用剤 その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬
外皮用剤	外皮用殺菌消毒剤 創傷保護剤 化膿性疾患用剤 鎮痛、鎮痒、収れん、消炎剤 寄生性皮膚疾患用剤 皮膚軟化剤 (腐食剤を含む) 毛髪用剤 (発毛剤、脱毛剤、染毛剤、養毛剤) 浴剤 その他の外皮用剤

歯科口腔用薬	
歯科用局所麻酔剤 歯髄失活剤 歯科用鎮痛鎮静剤 (根管及び根管消毒剤を含む) 歯髄乾死剤 (根管充填剤を含む) 歯髄保護剤 歯科用抗生物質製剤 その他の歯科口腔用薬	
その他の個々の器官形容医薬品	

代謝性医薬品	
大分類	小分類
ビタミン剤	ビタミンA及びD剤 ビタミンB ₁ 剤 ビタミンB ₂ 剤 (ビタミンB ₁ 剤を除く) ビタミンC剤 ビタミンE剤 ビタミンK剤 混合ビタミン剤 (ビタミンA・D混合製剤を除く) その他のビタミン剤
滋養強壮薬	カルシウム剤 無機質製剤 糖類剤 有機酸製剤 蛋白アミノ酸製剤 臓器製剤 乳幼児用剤 その他の滋養強壮薬
血液・体液用薬	血液代用剤 止血剤 血液凝固阻止剤 その他の血液・体液用薬
人工透析用薬	人工腎臓透析用剤 腹膜透析用剤 その他の人工透析用薬
その他の代謝性医薬品	肝臓疾患用剤 解毒剤 習慣性中毒用剤 痛風治療剤 酵素製剤 糖尿病用剤 総合代謝性製剤 他に分類されない代謝性医薬品

組織細胞機能用医薬品	
大分類	小分類
細胞賦活用薬	クロロフィル製剤 色素製剤 その他の細胞賦活用薬
腫瘍用薬	アルキル化剤 代謝拮抗剤 抗腫瘍性抗生物質製剤 抗腫瘍性植物成分製剤 その他の腫瘍用薬
放射性医薬品	
アレルギー用薬	抗ヒスタミン剤 刺激療法剤 非特異性免疫原製剤 その他のアレルギー用薬
その他の組織細胞機能用医薬品	

生薬及び漢方処方に基づく医薬品	
大分類	小分類
	生薬
	漢方製剤
その他の生薬及び漢方処方に基づく医薬品	

病原生物に対する医薬品	
大分類	小分類
抗生物質製剤	主としてグラム陽性菌に作用するもの 主としてグラム陰性菌に作用するもの 主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの 主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの 主としてグラム陽性・陰性菌、リケッチア、クラミジアに作用するもの 主として抗酸菌に作用するもの 主としてカビに作用するもの その他の抗生物質製剤 (複合抗生物質製剤を含む)
化学療法剤	サルファ剤 抗結核剤 抗ハンセン病剤 合成抗菌剤 抗ウイルス剤 その他の化学療法剤
生物学的製剤	ワクチン類 毒素及びトキソイド類 抗毒素類及びレプトスピラ血清類 血液製剤類 生物学的試験用製剤類 混合生物学的製剤 その他の生物学的製剤
寄生動物に対する薬	抗原虫薬 駆虫剤 その他の寄生動物に対する薬
その他の病原生物に対する医薬品	

治療を主目的としない医薬品	
大分類	小分類
調剤用薬	賦形剤 軟膏基剤 溶解剤 矯味、矯臭、着色剤 乳化剤 その他の調剤用薬
診断用薬	X線造影剤 機能検査用試薬 その他の診断用薬
公衆衛生用薬	防腐剤 防疫用殺菌消毒剤 防虫剤 殺虫剤 殺そ剤 その他の公衆衛生用薬
体外診断用医薬品	一般検査用試薬 血液検査用試薬 生化学的検査用試薬 免疫血清学的検査用試薬 細菌学的検査用試薬 病理組織検査用試薬 体外診断用放射性医薬品 その他の体外診断用医薬品
その他の治療を主目的としない医薬品	絆創膏 他に分類されない治療を主目的としない医薬品

麻薬	
大分類	小分類
アルカロイド系製剤 (天然麻薬)	アヘンアルカロイド系製剤 コカアルカロイド系製剤 その他のアルカロイド系麻薬 (天然麻薬)
非アルカロイド系麻薬	合成麻薬

Fig. 3

添付文書中にCYPに関する記載がある医薬品の薬効群中の割合

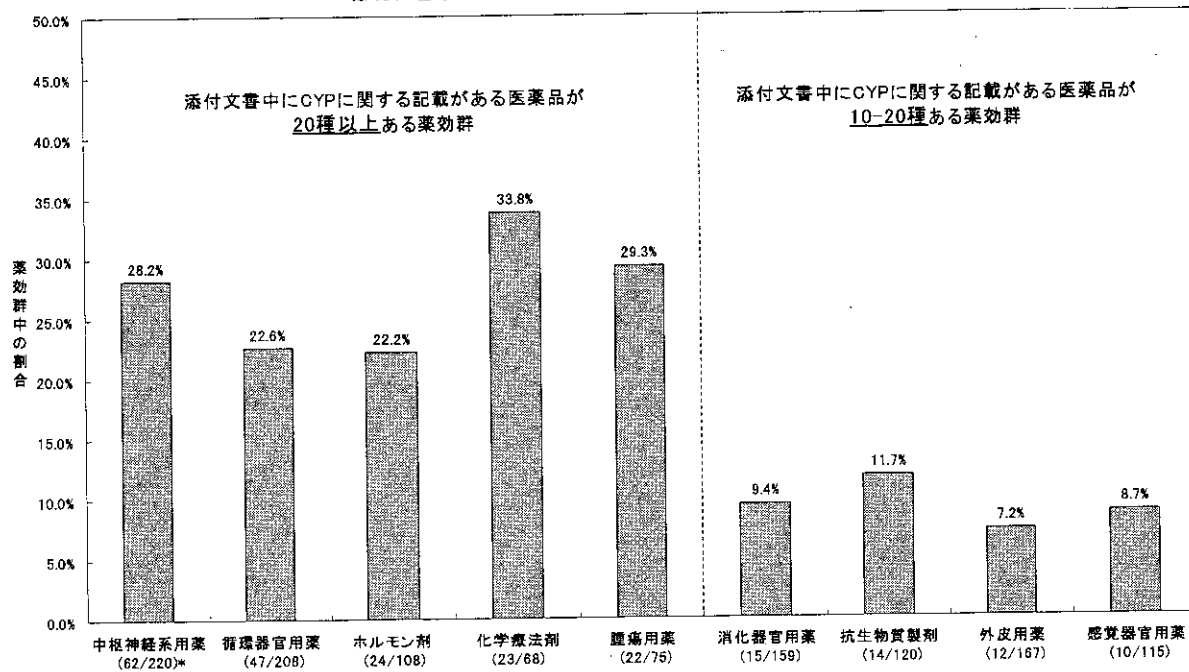


Table2 添付文書中にCYPに関する記載がある医薬品の各薬効群中の割合
(薬効小分類)

薬効群 薬効名	添付文書中にシトクロームP450に関する記載がある医薬品		
	全医薬品数	医薬品数	薬効群中の割合
中枢神経系用薬	220	62	28.2%
全身麻酔剤	12	2	16.7%
催眠鎮静剤、抗不安剤	45	17	37.8%
抗てんかん剤	17	9	52.9%
解熱鎮痛消炎剤	62	9	14.5%
興奮剤、覚せい剤	2	0	0.0%
抗パーキンソン剤	17	4	23.5%
精神神経用剤	57	23	40.4%
総合感冒剤	4	0	0.0%
その他の中枢神経系用薬	14	2	14.3%
循環器官用薬	208	47	22.6%
強心剤	30	6	20.0%
不整脈用剤	33	16	48.5%
利尿剤	15	0	0.0%
血圧降下剤	66	17	25.8%
血管補強剤	0	0	—
血管収縮剤	7	3	42.9%
血管拡張剤	22	5	22.7%
高脂血症用剤	21	5	23.8%
その他の循環器官用薬	28	1	3.6%
ホルモン剤	108	24	22.2%
脳下垂体ホルモン剤	8	0	0.0%
唾液腺ホルモン剤	1	0	0.0%
甲状腺、副甲状腺ホルモン剤	5	1	20.0%
タンパク同化ステロイド剤	6	0	0.0%
副腎ホルモン剤	29	21	72.4%
男性ホルモン剤	4	0	0.0%
卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤	19	1	5.3%
混合ホルモン剤	13	1	7.7%
その他のホルモン剤(抗ホルモン剤を含む。)	23	0	0.0%
化学療法剤	68	23	33.8%
サルファ剤	4	0	0.0%
抗結核剤	7	2	28.6%
抗ハンセン病剤	4	1	25.0%
合成抗菌剤	19	2	10.5%
抗ウイルス剤	26	13	50.0%
その他の化学療法剤	8	5	62.5%
腫瘍用薬	75	22	29.3%
アルキル化剤	10	2	20.0%
代謝拮抗剤	14	3	21.4%
抗腫瘍性抗生物質製剤	13	1	7.7%
抗腫瘍性植物成分製剤	9	8	88.9%
その他の腫瘍用薬	29	8	27.6%

Fig. 4 添付文書中に記載されているCYP分子種 (薬効群別調査)

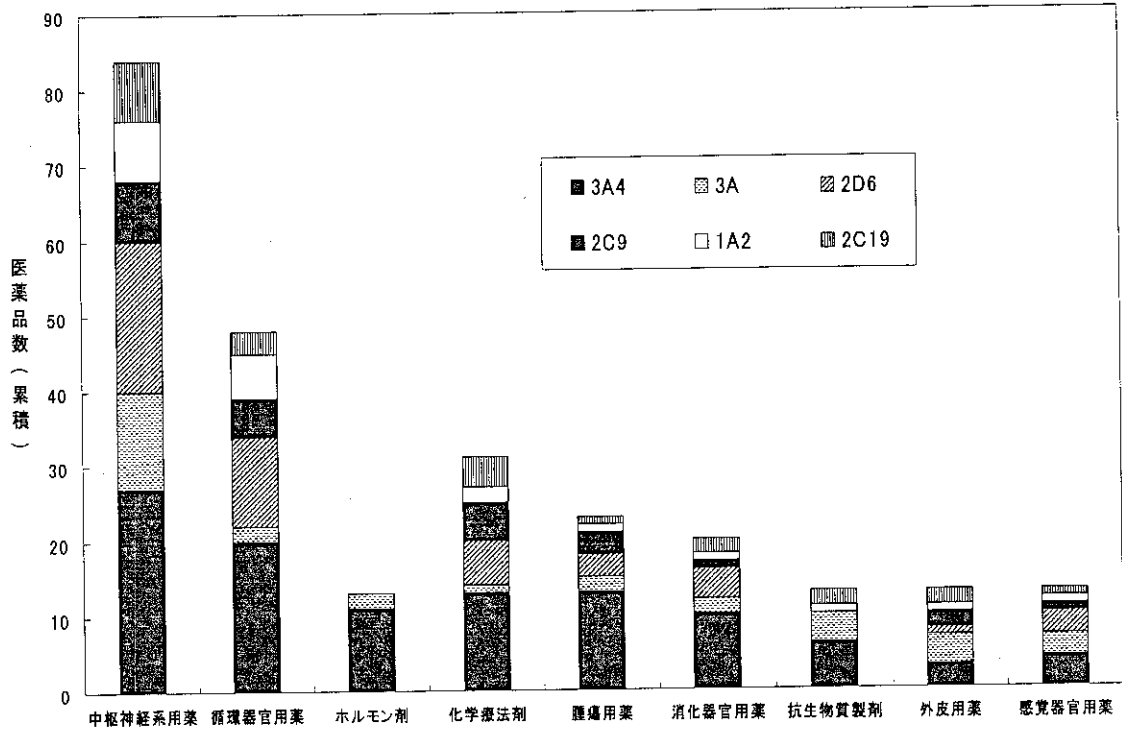
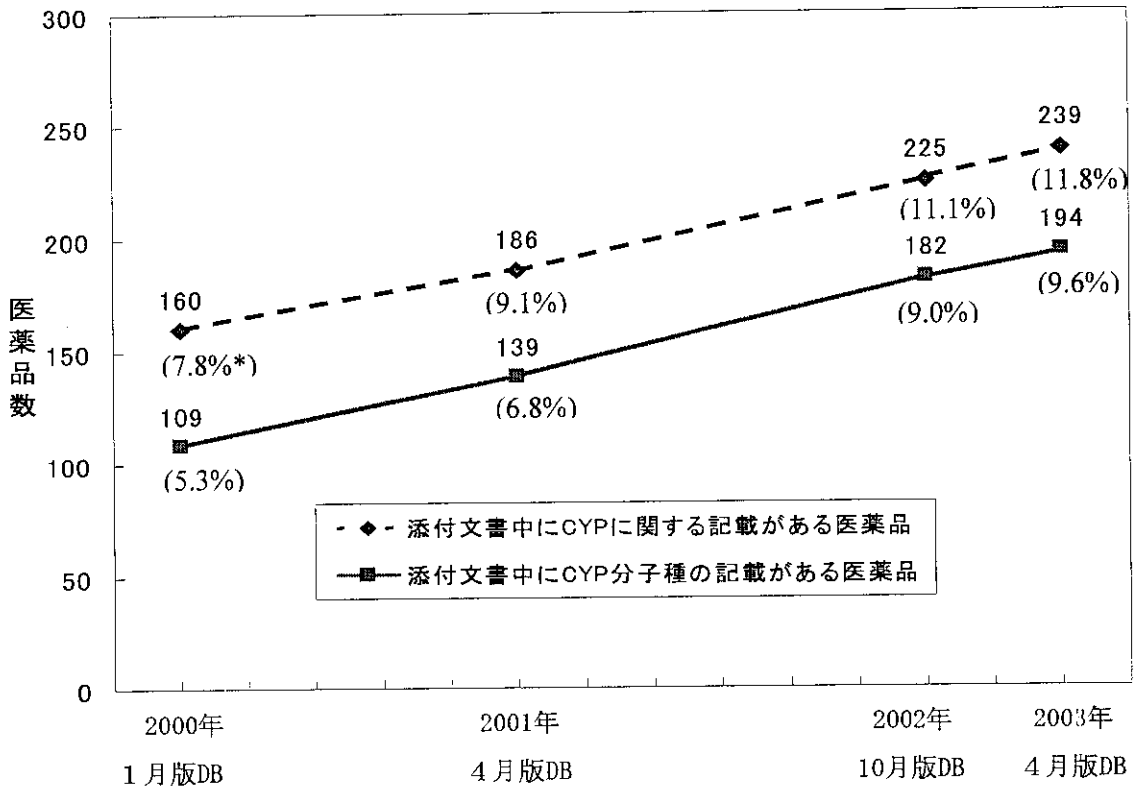


Fig. 5 添付文書中にCYPに関連する記載がある医薬品数の年代別推移



* (添付文書中にP450に関する記載がある医薬品数/薬効群中の全医薬品数)

Fig 6 添付文書中に主なCYP分子種の記載がある医薬品数の年次別推移

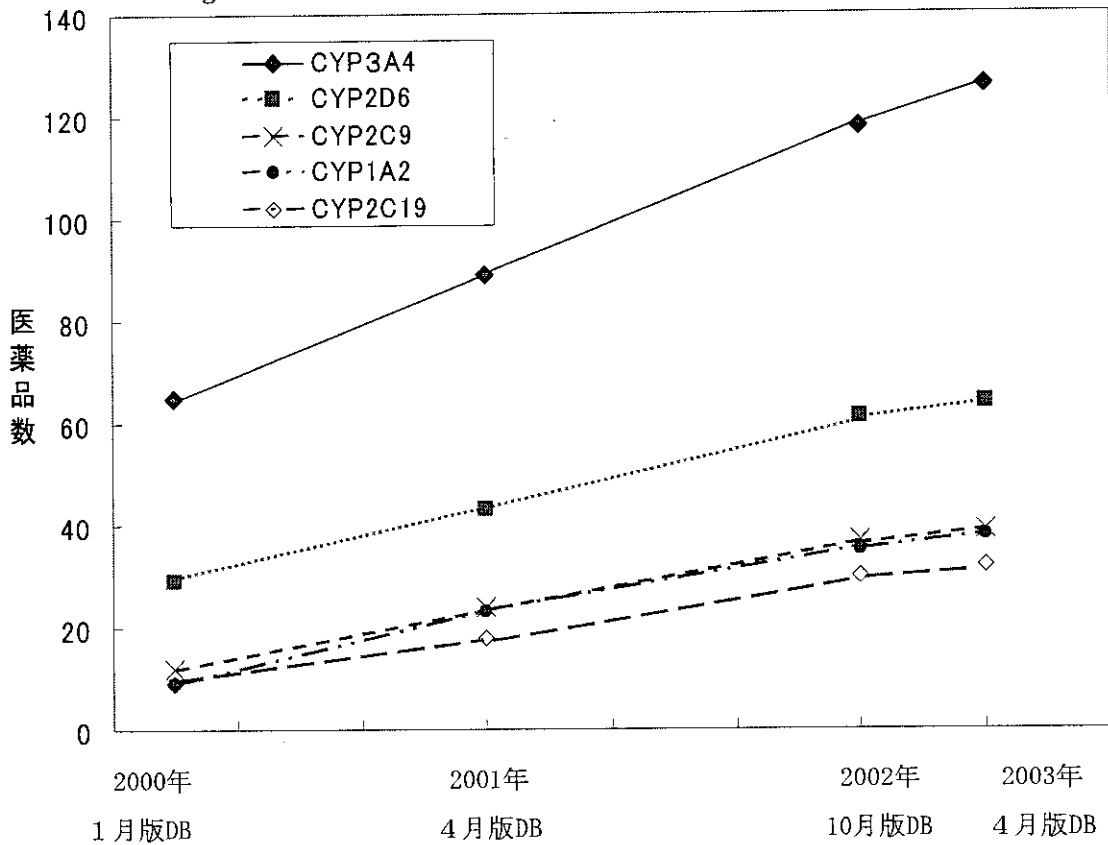


Fig 7 医薬品の承認取得年と添付文書中のCYPに関する記載との関連性

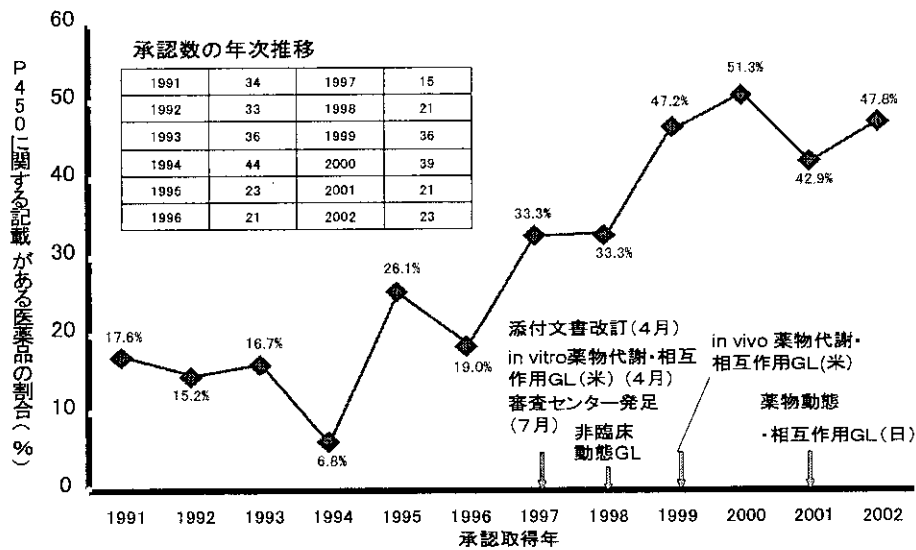


Table 3 HMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン系医薬品)のCYP分子種記載状況

薬剤名	添付文書		文献
	相互作用	薬物動態	
シンバスタチン	CYP3A4	記載無し	CYP3A4 ¹⁾
アトルバスタチン カルシウム水和物	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4 ¹⁾
フルバスタチン ナトリウム	記載無し	CYP2C9	CYP2C9 ¹⁾
プラバスタチン ナトリウム	記載無し	CYP3A4で代謝を受けない	CYPで代謝を受けない ¹⁾
ピタバスタチン カルシウム	ほとんど代謝されない (CYP2C9でわずかに代謝)	わずかに代謝 (CYP2C9)	CYP2C9でわずかに代謝 ^{2),3)}

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

Table 4 日米のシンバスタチン添付文書の文献情報との比較

併用薬剤名	文献情報	添付文書記載(日本) 1991年承認		添付文書記載(米国) 1991年承認	
		禁忌、併用禁忌	横紋筋融解症、代謝抑制	警告(併用避ける)	筋炎、横紋筋融解症リスク、代謝阻害
イトラコナゾール	10-19倍 ¹⁾²⁾	禁忌、併用禁忌	横紋筋融解症、代謝抑制	警告(併用避ける)	筋炎、横紋筋融解症リスク、代謝阻害
クラリスロマイシン	副作用報告のみ ³⁾	併用注意	横紋筋融解症、代謝抑制のおそれ	警告(併用避ける)	筋炎、横紋筋融解症リスク、代謝阻害
エリスロマイシン	6.4倍 ⁴⁾	併用注意	横紋筋融解症、代謝抑制のおそれ	警告(併用避ける)	筋炎、横紋筋融解症リスク、代謝阻害
HIVプロテアーゼ阻害剤	31倍(RTV&SQV) ⁵⁾	併用注意	横紋筋融解症、代謝抑制のおそれ	警告(併用避ける)	筋炎、横紋筋融解症リスク、代謝阻害
	6倍(NFV) ⁶⁾				
シクロスポリン	8倍 ⁷⁾	併用注意	横紋筋融解症、代謝抑制のおそれ 10mg/日超えないこと	警告:10mg/日超えないこと	筋炎、横紋筋融解症リスク、代謝阻害
グレープフルーツジュース	13.5-16倍 ⁸⁾⁹⁾	その他の注意	大量(1.14L/日以上)で血中濃度増加の報告	警告(0.95L以上は併用避ける)	筋炎、横紋筋融解症リスク、代謝阻害 試験1:16倍 試験2:1.88倍 (臨床薬理の項)

Table 5 日米のアトルバスタチン添付文書の文献情報との比較

併用薬剤名	文献情報	添付文書記載(日本) 2000年承認		添付文書記載(米国) 1997年承認	
		慎重投与、併用注意(アゾール系)	横紋筋融解症、代謝阻害	警告(アゾール系)	筋炎、横紋筋融解症リスク
イトラコナゾール	4倍 ¹⁰⁾	慎重投与、併用注意(アゾール系)	横紋筋融解症、代謝阻害	警告(アゾール系)	筋炎、横紋筋融解症リスク
クラリスロマイシン	1.8倍 ¹¹⁾	併用注意	代謝阻害、81.8%増加	記載なし	
エリスロマイシン	1.33倍 ¹²⁾ (Cmax:1.38倍)	慎重投与、併用注意	横紋筋融解症、代謝阻害	警告	筋炎、横紋筋融解症リスク 血漿中濃度約40%増加
ジゴキシン	ジゴキシン 1.15倍 ¹³⁾	併用注意	排出抑制 ジゴキシン血漿中濃度3.6-14.8%増加	予防措置(相互作用)	ジゴキシン血漿中濃度約20%増加
HIVプロテアーゼ阻害剤	1.8倍(RTV&SQV, 活性値) ⁵⁾	併用注意	代謝阻害、約1.7倍上昇(NFV)	記載なし	
	1.7倍(NFV) ⁶⁾				
シクロスポリン	6倍(活性値) ¹⁴⁾	慎重投与、併用注意(免疫抑制剤)	横紋筋融解症、相加作用・代謝・排泄阻害	警告	筋炎、横紋筋融解症リスク
グレープフルーツジュース	2.5倍 ¹⁵⁾	記載なし		記載なし	

Table 4.5 の引用文献

- 1) Clin Pharmacokinet. 2002; 41(5): 343-70
- 2) Clin Pharmacol Ther. 1998; 63(3): 332-41
- 3) Ann Pharmacother. 2001; 35(1):26-31
- 4) Clin Pharmacol Ther. 1998; 64(2): 177-82
- 5) AIDS. 2002; 16(4): 569-77
- 6) Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45(12): 3445-50
- 7) Atherosclerosis. 2001; 158(2):417-23
- 8) Clin Pharmacol Ther. 2000; 68(4): 384-90
- 9) Clin Pharmacol Ther. 1998, 64(5): 477-83
- 10) Clin Pharmacol Ther. 1998; 64(1): 58-65
- 11) J Clin Pharmacol. 2002; 42(4): 444-9
- 12) J Clin Pharmacol. 1999; 39 (5): 501-4
- 13) J Clin Pharmacol. 2000; 40(1): 91-8
- 14) Am J Transplant. 2001; 1(4): 382-6
- 15) Clin Pharmacol Ther. 1999; 66(2): 118-27

Table 6: The extent of increase in AUC and Cmax of drugs in group 1 by combination with grapefruit juice

	Oral bioavailability	AUC	Cmax	References
Terfenadine	<2%	2.5	3.4	Clifford and others 1997
Saquinavir	1-4%	2.2	2.2	Fuhr 1998
<u>Buspirone</u>	4-5%	9.2	4.2	Lilja and others 1998a
<u>Simvastatin</u>	<5%	16.1	9.4	Lilja and others 1998b
<u>Lovastatin</u>	5%	15.3	11.8	Kantola and others 1998
17 β -estradiol	5%	1.2*	1.3*	Schubert and others 1994 Takanaga and others 2000a
Nisoldipine	5-8%	4.1	4.9	Fuhr and others 1998
Nimodipine	5-10%	1.5	1.2	Fingerova and others 2003
<u>Progesterone</u>	9%	1.3	n.d.	
<u>Dextromethorphan</u>	10% [rat]	5.4 [bioavailability]		Di Marco and others 2002
<u>Atrovastatin</u>	12%	2.5	1.1	Lilja and others 1999
Felodipine	14%	3.3	2.9	Edgar and others 1992
Propafenone	15-25%	1.3	1.2	Bailey and others 1998a
Nitrendipine	5-30%	2.3	2.1	Soons and others 1991
Midazolam	25-40%	5.9	2.7	Veronese et al., 2003
<u>Scopolamine</u>	3-50%	1.4	0.94	Ebert and others 2000
Cyclosporine	30% [highly variable]	1.6	1.4	Ducharme and others 1995
Nicardipine	15-45%	2.0	n.d.	Uno and others 2000 Kanazawa and others 2001
<u>Erythromycin</u>	32%	1.5	1.5	Fuhr and others 2002
Verapamil	30-40%	1.4	1.6	Jetter and others 2002
<u>Sildenafil</u>	40%	1.2	1.0	Desta and others 2001
<u>Cisapride</u>	40-50%	2.6	1.8	Christensen and others 2002
Diltiazem	40-50%	1.2	1.1	
Ethinylestradiol	40-50%	1.3**	1.4**	Weber and others 1996
Nifedipine	50-60%	2.0	1.9	Sigusch and others 1994
Triazolam	60%	2.4	1.4	Lilja and others 2000b Hollander and others 1995
Prednisone	62%	1.5	1.4	

<u>Amiodarone</u>	67%		1.5	1.8	Libersa and others 2000 Becquemont and others 2001
<u>Digoxin</u>	65-75%		1.1	1.2	
<u>Carbamazepine</u>	70-85%		1.4	1.4	Garg and others 1998
<u>Diazepam</u>	75%		3.2	1.5	Ozdemir and others 1998
<u>Praziquantel</u>	>80%		1.9	1.62	Castro and others 2002
<u>Amlodipine</u>	81%		1.2	1.2	Josefsson and others 1996
<u>Methylprednisolone</u>	82-92%		1.8	1.3	Varis and others 2000
<u>Caffeine</u>	100%		1.3	n.d.	Fuhr and others 1993
<u>Halofantrine</u>	n.d. [highly variable]		2.8	3.2	Charbit and others 2002 van Agtmael and others 1999
<u>Artemether</u>	n.d. [low]		3.5	2.6	
			1.47 [trough serum concentrations]		Lee and others 1999
<u>Sertraline</u>	n.d.				

Data with the maximum change in AUC is adopted in this Table. The change in AUC and Cmax are shown as the ratio to the value in control. If the change in either AUC or Cmax was more than 1.2 fold, the drug is assigned in group 1. Statistical information given, significant grapefruit juice effect ($p < 0.05$) is indicated by boldface.

Drugs with underline are newly reported drugs on the interaction with grapefruit juice since two reviews were published at 1998.

n.d.: no available data

*: Beverage not containing flavonoids (probably not contain furanocoumarins, too)
was given as control.

** : Herbal tea was given as control.

Table 7: Drugs in group 2, the primary metabolic enzyme and the oral bioavailability

	Primary metabolic enzyme	Oral bioavailability	References
Pravastatin	Hydroxylase	20%	Lilja and others 1999
Amitriptyline	CYP2D9, CYP1A2 CYP2C9	CYP2C19, 33-62% >80%	Vandel and others 1999 van Rooij and others 1993
Acenoucoumarol			
Phenytoin	CYP2C9	n.d.	Kumar and others 1999
Desloratadine	Not identified (unlikely CYP3A4 and CYP2C6)	n.d.	Banfield and others 2002
Clozapine	CYP1A2, CYP3A4	27-50 %	Vandel and others 2000 Lane and others 2001
Losartan	CYP2C9, CYP3A4	33%	Zaidenstein and others 2001
Omeprazole	CYP2C19, CYP3A4	54%	Tassaneeyakul and others 2000
Clomipramine	CYP1A2, CYP3A4	<62%	Vandel and others 1999
Clarithromycin	CYP3A4	55%	Cheng and others 1998
Indinavir	CYP3A4	65%	Penzak and others 2002 Shelton and others 2001
Quinidine	CYP3A4	70%	Min and others 1996
Quinine*	CYP3A4	88%	Ho and others 1999
Alprazolam	CYP3A4	80-100%	Yasui and others 2000

Drugs with underline are newly reported drugs on the interaction with grapefruit juice since two reviews were published at 1998. n.d.: no available data

*: Orange juice (common) was given as control. Although decrease by more than 20% in the AUC was observed in combination with 50 % grapefruit juice, it is considered in range of the dispersion because of the decrease only by 5% with 100% grapefruit juice.

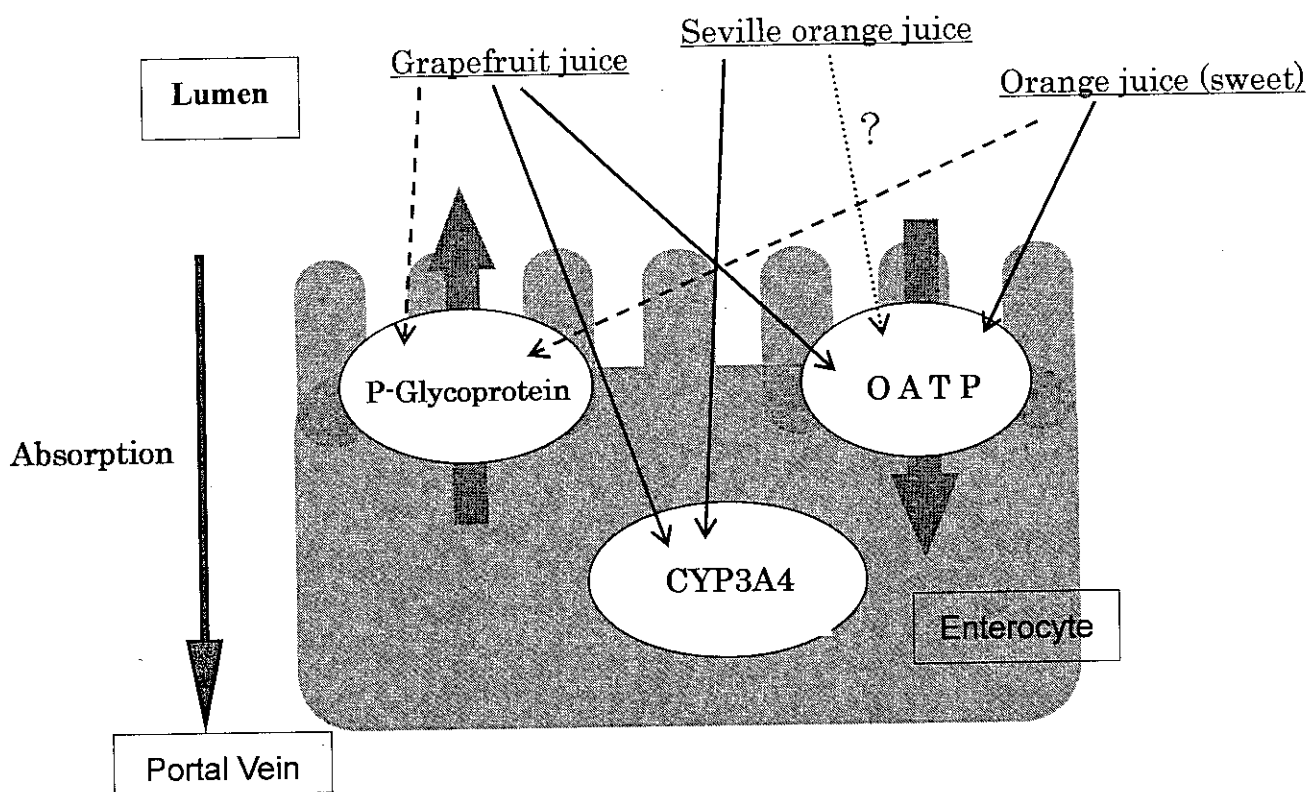
Table 8: The extent of decrease in AUC and Cmax of drugs in group 3 by combination with grapefruit juice

	Oral bioavailability	Parent Drug		References
		AUC	Cmax	
<u>Itraconazole</u>	30-40%	0.57	0.64	Penzak and others 1999
<u>Fexofenadine</u>	33%	0.33	0.38	Dresser and others 2002
<u>Amprenavir</u>	n.d.	0.90	0.78	Demarles and others 2002
<u>Etoposide</u>	47-76%	0.76	n.d.	Reif and others 2002
<u>Celiprolol</u>	30-70%	0.15	0.05	Lilja and others 2003
Theophylline	100%	0.75	0.82	Gupta and others 1999

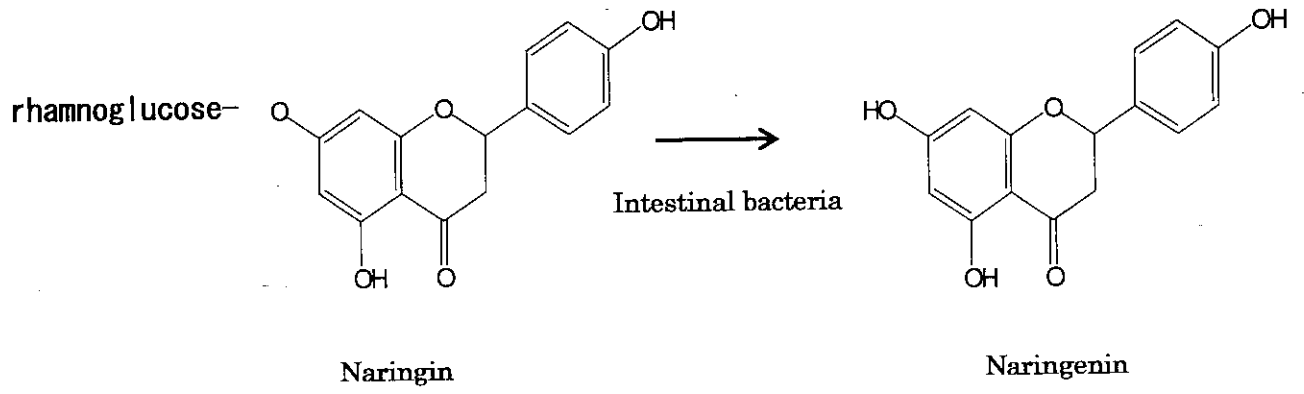
Data with the maximum change in AUC is adopted in this Table. The change in AUC and Cmax are shown as the ratio to the value in control. If the change in either AUC or Cmax was less than 0.8 fold, the drug is assigned in group 3. Statistical information given, significant grapefruit juice effect ($p < 0.05$) is indicated by boldface.

Drugs with underline are newly reported drugs on the interaction with grapefruit juice since two reviews were published at 1998.

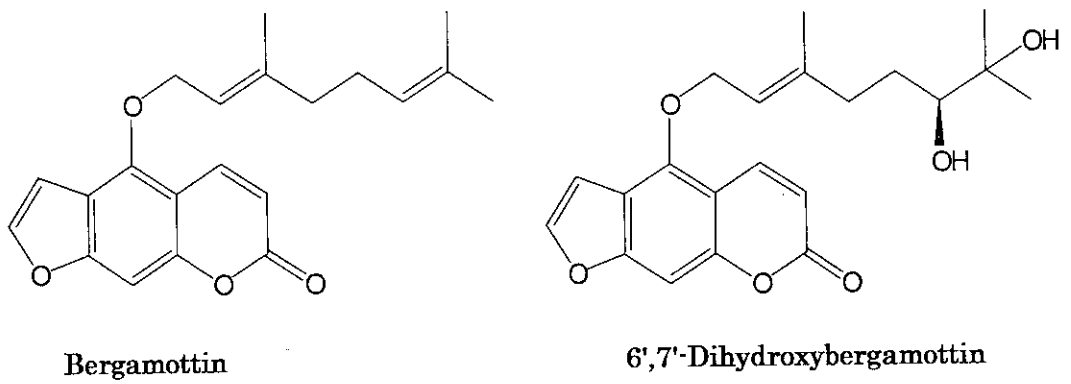
n.d.: no available data



Scheme 1. The target sites in enterocytes of small bowel by various citrus juices



Scheme 2: Chemical structures of naringin and naringenin



Scheme 3: Chemical structures of bergamottin and 6',7'-dihydroxybergamottin