


厚生労働科学研究費補助金研究報告書

平成17年4月1日

厚生労働大臣 尾辻 秀久 殿

住 所 〒157-0066 世田谷区成城4-33-3-307
カガナ ハセガワ リュウイチ
研究者 氏 名 長谷川 隆一 
(所属機関 国立医薬品食品衛生研究所)

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) に係る研究事業を完了したので次のとおり報告する。

研究課題名 (課題番号) : 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 (H16-医薬-058)
国庫補助金精算所要額 : 金 5,635,000 円也

1. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙 (別添1のとおり)
2. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次 (別添2のとおり)
3. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書 (別添3のとおり)
4. 研究成果の刊行に関する一覧表 (別添4のとおり)

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

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16年度 総括研究報告書

主任研究者 長谷川 隆一

平成17(2005)年 4月

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
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	64
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	65

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリー
サイエンス総合研究事業）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 三宅真二 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部第1室長
分担研究者 頭金正博 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部第2室長
協力研究者 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
協力研究者 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

医薬品添付文書における相互作用に関する記載状況の調査・解析のため、今年度は薬効群内に共通してCYP及びP-糖たんぱく質を介した相互作用が知られているカルシウム拮抗剤の薬物動態学的相互作用に焦点を当て、MEDLINE検索により入手した文献情報を基に、日本、米国および英国の添付文書における薬物動態学的相互作用の記載状況の比較研究を行った。三カ国のいずれかで販売されている20種のカルシウム拮抗剤とCYP3A4阻害薬 (itraconazole、erythromycin、cimetidine)、グレープフルーツジュース、digoxinとの相互作用に関する文献および添付文書調査を行った結果、米国の添付文書では、文献情報から得られた定量的データ(薬物動態学的な変化に関する数値的なデータ)の多くが添付文書に記載されている一方、日本の添付文書では、これらの定量的データは、ほとんど記載されておらず、英国の添付文書でもその記載状況は充分とは言えなかった。

また、公開されている新薬承認資料をもとに、医薬品の承認申請時に代謝および他剤との相互作用に関与するCYP分子種の特定を目的とした検討がどの程度行われているのか、また、その検討結果がどの程度添付文書に反映されているのか調査を行った。CYP特定試験の実施率は2001年から2002年にかけて増加していたが、CYPの関与が否定される場合には添付文書に反映されていなかった。

さらに、医療従事者への添付文書等による有用な情報提供のあり方の調査のため、日本病院薬剤師会の協力を得て、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アンケート調査を実施した。その結果、添付文書の記載順序、相互作用の表形式記載については、現行形式を支持するとの意見が大多数であったが、相互作用欄において、個別医薬品名や重要度、薬物動態データ(AUC, Cmax)の変化率及び投与条件についての記載を追加すべきとの意見が多かった。この他、有害事象報告がない場合であっても、健常人の薬物動態試験で変動が大きい場合、相互作用に関係する酵素分子種名、食品(サプリメント、嗜好品を含む)との臨床上的有害事象又は効果の減弱が報告されている場合の相互作用については、相互作用欄に記載すべきとの意見が多かった。

以上の医療従事者へのアンケート調査結果及び昨年度のスタチン系薬剤に関する添付文書記載状況の解析結果を基に、スタチン系薬剤の添付文書における薬物動態相互作用の記載を抽出し、文献情報に基づく作用機序及び定量的値の反映状況を評価すると共に、文献情報に基づいて記載内容を検討し、改訂案を作成した。最近市販されたピタバスタチンの記載は適

正であると判断されたが、アトルバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチンについては現時点の知見からは不適切若しくは、不十分と考えられる記載が認められた。改訂案では作用機序、定量的数値、追加した薬剤等について、表中への修正及び加筆を試みたが、ボリュームは殆ど増えず、表形式で簡潔に情報提供するという現在の添付文書の基本的な考え方を損なうことなく記載することが可能であった。

適正な薬物治療の選択および薬物相互作用の防止のためには、医薬品の相互作用に関する重要な定量的データをより適切に添付文書に記載する必要があると考えられる。

A. 研究目的

(カルシウム拮抗剤)

薬物動態学的相互作用によって引き起こされる有害影響を防ぐためには、添付文書中に相互作用に関する定量的な情報を記載することが重要と考えられる。そこで、昨年度は、スタチン系薬剤の薬物動態学的相互作用に関する文献情報と日米の添付文書における記載状況との比較研究を行った。その結果、米国の添付文書は日本のものと比べその記載量が明らかに多いことが明らかとなった。本年度は、対象国を日本、米国、英国に広げると共に、CYP3A4 及び MDR-1 を介した相互作用の問題がいわゆる class effect として知られており、かつ、各国で複数の有効成分が汎用されているカルシウム拮抗剤を対象として、CYP3A4 の阻害剤（医薬品として itraconazole、erythromycin および cimetidine、食品としてグレープフルーツジュース）、MDR-1 の基質として digoxin を選択し、これらとカルシウム拮抗剤との相互作用に焦点を当てて文献検索および各国の添付文書における記載状況の比較・解析を行った。

(CYP 特定試験)

昨年度実施した添付文書中の CYP に関する記載状況解析より、医薬品の承認取

得年が新しいほど、添付文書中の CYP の記載率が高くなることが判明した。しかしながら、開発段階で CYP に関する試験を実施していても、添付文書に記載しない場合には、この調査では確認ができない。今年度は、CYP に関する試験研究の実施状況をより明確に確認するため、公開されている新薬承認情報の資料を基に、開発段階における CYP 特定試験の実施率について調査・解析を行った。

(アンケート調査)

医薬品の添付文書は基本情報並びに適切な安全性情報を医療現場へ提供する最も重要な手段である。また、新しい情報で特に安全性に関わるものは、できるだけ早くかつ適切に添付文書の改訂により提供されるべきである。

現在の添付文書の記載要領は、平成5年のソリブジン事件を契機に、平成9年に、医療従事者にとって必要な情報を理解しやすく、かつ活用しやすく提供するため、情報のレベル分けを行い、重要な事項順に記載すること、相互作用等の記載に表形式を取り入れること、非臨床成績等は必要最小限とし、簡潔に記載すること、などの見直しが行われた。

しかしながら、添付文書記載要領の改訂か

ら5年以上経過し、その間に、近年のゲノムを中心とする科学技術の進展から、相互作用のメカニズム等についての研究が進展し、また、試験研究環境の整備により、ヒト（型）代謝酵素系を用いた研究も比較的容易に実施できるようになっている。また、グレープフルーツジュース、セイヨウオトギリソウのような食品（サプリメントを含む）との相互作用も問題となっている。今般、日本病院薬剤師会の協力を得て、現行の添付文書、特に医薬品等相互作用及び薬物動態に関する記載内容について、アンケート調査を実施し、添付文書記載方法の見直しの必要性について検討した。

(添付文書の改訂提案)

平成 15 年度の本研究では、スタチン系医薬品と他剤との薬物動態相互作用について、添付文書並びに公表文献を調査・解析した。その結果、多くの有用な情報があるものの、それらの適切な情報提供が必ずしもなされていないことが判明した。スタチン系薬剤による横紋筋融解症の発症は非常にまれではあるものの、場合によっては死にいたる重篤なものである。しかし、血中のクレアチンキナーゼ(CK)を適切にモニタリングすることによって、その発症を回避することができる。スタチン系薬剤による横紋筋融解症発症のメカニズムは未だ不明であるが、他の薬剤との相互作用により本剤の血中濃度の増加に起因することが原因の一つであると考えられている。そこで、本項では CYP3A4 が関わりと考えられる薬剤等とスタチン系薬剤との薬物動態相互作用に関わる公表情報を適切に添付文書に反映させることが重要と考え、既存の添

付文書を最初に評価し、それに基づいた添付文書改訂案の作成を行う。

B. 研究方法

(カルシウム拮抗剤)

日本、米国および英国で販売されているカルシウム拮抗剤の添付文書を手し、itraconazole、erythromycin、cimetidine、グレープフルーツジュース、digoxin との相互作用に関する記載状況を調査した。日本の添付文書は、医薬品医療機器総合機構の website (<http://www.pmda.go.jp>)より入手した。米国の添付文書は、米国食品医薬品庁(FDA)の website (<http://www.fda.gov>)から入手したが、入手が不可能な場合は PDR2004 (Thomson Micromedex) 及び各企業の website を利用して入手した。一方、英国の添付文書は、電子版英国医薬品集 (electric Medicines Compendium) (<http://emc.medicines.org.uk>)および英国処方集 (British National Formulary) website (<http://www.bnf.org/bnff/index.htm>)より入手した。なお、予備的検討において、EMA のホームページ (<http://www.emea.eu.int/>)を利用して欧州の添付文書情報の入手を試みたが、調査時点では中央承認されているカルシウム拮抗剤はなかった。各 website には 2004 年 11 月にアクセスした。次に、MEDLINE を用いて、カルシウム拮抗剤と itraconazole、erythromycin、cimetidine、グレープフルーツジュース、digoxin との相互作用に関する文献情報の検索を行った (1966 年から 2004 年 11 月まで)。さらに、日本の添付文書に記載されている情報が MEDLINE 検索で見つからなかった場合は、医中誌 (医学中央雑誌刊行会) の website

(<http://login.jamas.or.jp/>)を利用して文献検索を行った。

なお、日本および米国の添付文書では、各医薬品および食品との相互作用に関する記載の多くは"precautions (使用上の注意)"もしくは"contraindications (禁忌)"の項に認められたが、英国の添付文書では"Clinical Particulars"の中の"Interaction with other medicinal products and other forms of interaction"の項に記載されており、本稿ではこの項を"interaction"と省略することとした。また、本稿では、添付文書中に薬物動態学的な変化に関する数値的なデータが記載されている場合もしくは影響がなかった旨の記載がなされている場合は、"定量的データが記載されている"、として評価・解析を行った。

(CYP 特定試験)

「医薬品情報提供ホームページ」

(<http://www.pharmasys.gr.jp/>,
http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_index.html,
<http://www.jpec.or.jp/contents/c01/shinyaku.html>)より承認申請資料を入手し、添付文書に掲載されているCYP関連情報の情報源として、医薬品の承認申請時に代謝および他剤との相互作用に関与するCYP分子種の特定を目的とした検討がどの程度行われているのか、また、その検討結果がどの程度添付文書に反映されているのか調査を行った。調査対象は承認申請資料の入手が可能な1999年9月分から2002年までに承認された新有効成分含有医薬品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とし、承認申請資料におけるヒ

トの肝ミクロソームもしくはヒトCYP発現系を用いた試験の報告の有無を調べた。添付文書への反映状況については日本医薬品集DB(2003年4月版)を用いて調査した。

(アンケート調査)

日本病院薬剤師会に協力を依頼し、全国の中核的な医療機関施設(320施設)を選定し、添付文書等の利用状況、相互作用欄記載内容、薬物動態欄の記載、その他の情報などの34項目について調査を行った。質問表の作成に当たっては、昨年度、40施設を対象に実施したパイロット調査での回答作成上の問題点、回答者の意見を踏まえ、事前に日本病院薬剤師会と協議を行った。調査票の送付及び回収は郵送により行った。

(添付文書改訂提案)

対象とするスタチン系薬剤は、現在日本国内で市販中のアトルバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン及びピタバスタチンとした。既存の添付文書は(独)医薬品医療機器総合機構のホームページから入手した最新の改訂版とし、後発品がある場合には先発メーカーの添付文書を対象とした。CYP3A4が関わりと考えられる薬剤等として、当初CYP3A4の阻害剤として作用すると考えられていたシクロスポリン、CYP3A4阻害剤であるアゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生物質、カルシウム拮抗剤、HIVプロテアーゼ阻害剤及びグレープフルーツジュース、CYP3A4の基質により影響を受けることが知られているジゴキシンとした。公表情報はMedlineの検索によって得られた薬物動態相互作用に関する文献情報のうち主に

AUC を、また、作用機序に関しては、in vitro の研究結果の情報も参考として添付文書の改訂を検討した。なお、添付文書改訂案については、改訂部分を太字下線で表示した。
(倫理面への配慮)

本研究は、公開情報の調査・収集・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した。

C. 研究結果

1 カルシウム拮抗剤の薬物動態学的相互作用に関する日本、米国および英国の添付文書記載状況の比較研究

1. 日本、米国および英国で販売されているカルシウム拮抗剤の概要

日本、米国および英国で販売されているカルシウム拮抗剤とその用量、適応、承認年、及び添付文書中の代謝酵素の記載状況を Table 1 に示す。添付文書解析の結果、日本では 14 種、米国で 7 種、英国で 9 種、三カ国で合計 18 種のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤が販売されており、三カ国で共通して販売されているものは amlodipine、felodipine、nicardipine、nifedipine、nisoldipine の 5 種であった。9 種のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤 (aranidipine, azelnidipine, barnidipine, benidipine, cilnidipine, efonidipine, manidipine, nilvadipine, nitrendipine) は日本のみで販売されており、一方、英国のみで販売されているものは 2 種 (lacidipine,

lercanidipine)、米国と英国で販売されているものは 2 種 (isladipine, nimodipine) であった。ジヒドロピリジン系以外のカルシウム拮抗剤である verapamil と diltiazem は三カ国で共通して販売されていた。

いずれの国においても、カルシウム拮抗剤の承認年は比較的早く、多くが 1995 年以前であった。カルシウム拮抗剤の適応は、多くの場合、高血圧症および狭心症となっていたが、米国および英国で承認されている nimodipine の適応は、クモ膜下出血に対する比較的短期間のみとなっていた。日本における承認用量は米国や英国と比較して明らかに少なかった。また、ほとんどの添付文書で、"cytochrome P450" および "CYP3A4" のように主たる代謝酵素名が明記されていた。

2. CYP3A4 阻害薬の影響

カルシウム拮抗剤と CYP3A4 阻害薬 (erythromycin, itraconazole, cimetidine) との相互作用に関する文献情報および日本、米国、英国の添付文書中の記載状況を Table 2 にまとめた。

2.1. ジヒドロピリジン誘導体

1) 三カ国で共通して販売されている 5 種の医薬品 (amlodipine, felodipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine)

文献検索の結果、amlodipine と cimetidine 間⁽¹⁾、felodipine と erythromycin⁽²⁾ ⁽³⁾、itraconazole⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾ 並びに cimetidine 間⁽⁶⁾ ⁽⁷⁾、nifedipine と itraconazole⁽⁸⁾ 及び cimetidine 間⁽⁹⁾ ⁽¹⁰⁾ ⁽¹¹⁾ ⁽¹²⁾ ⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾、nisoldipine と cimetidine 間⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁶⁾ の相互作用に関する臨床研究が報告されていることが明らかになった。これらの中には、浮腫

や心拍数の増加などの薬力学的な影響が報告されているものも認められた。

Amlodipine の場合、日本の添付文書にはいずれの CYP 阻害薬 (erythromycin、itraconazole および cimetidine) についての記載も認められなかった。一方、米国の添付文書には cimetidine との相互作用を示さないことが、また、英国の添付文書には erythromycin および cimetidine との相互作用を示さないことが記載されていた。Felodipine については、いずれの国の添付文書でも、すべての CYP 阻害薬が precautions/interaction の項に記載されていたが、定量的なデータが記載されているのは米国のみであった。Nicardipine に関しては、いずれの国の添付文書中にも、precautions/interaction の項に cimetidine が記載されていたが、定量的なデータの記載は認められなかった。Nifedipine については、英国の添付文書では interaction の項にすべての CYP 阻害薬が記載されていたが、日本では itraconazole および cimetidine、そして米国では cimetidine が precautions の項に記載されているのみであり、いずれの国の添付文書にも定量的データは記載されていなかった。Nisoldipine の添付文書中には、いずれの国においても、precautions/interaction の項に cimetidine が記載されていたが、定量的なデータの記載が認められたのは米国のみであった。さらに、英国では itraconazole を contraindications としていたものの、定量的なデータの記載は認められなかった。

ii) 米国および英国で販売されている 2 種の医薬品 (isradipine, nimodipine)

Isradipine と CYP 阻害薬との相互作用についての臨床研究は報告されていない。一方、Nimodipine については、cimetidine との相互作用に関する臨床研究^{(17) (18)}が報告されており、その結果、薬力学的な影響は無かったものの、nimodipine の AUC および Cmax が増加したことが報告されている。

Isradipine に関する米国および英国の添付文書では、precautions/interaction の項に cimetidine との相互作用に関する定量的データの記載が認められた。さらに、英国の添付文書には、“P450 の活性に影響を与える医薬品”が記載されていたが、erythromycin や itraconazole のような、個々の医薬品名は明記されていなかった。Nimodipine については、米国の添付文書では、precautions の項に cimetidine との相互作用に関する定量的データが記載されていた。英国の添付文書では、すべての CYP 阻害薬の記載が認められたものの、定量的データの記載は認められなかった。

iii) 英国のみで販売されている 2 種の医薬品 (lacidipine, lercanidipine)

Lacidipine と CYP 阻害薬との相互作用に関する臨床研究は報告されていない。Lercanidipine については、臨床研究において cimetidine との相互作用が認められなかったことが報告されている⁽¹⁹⁾。

Lacidipine の添付文書には、interaction の項に erythromycin が記載されていたが、定量的データの記載は認められなかった。Lercanidipine の添付文書では、contraindications の項で、強力な CYP 阻害剤の例として erythromycin および

itraconazole が記載されていた。さらに、interaction の項には cimetidine が記載されており、lercanidipine 1 日 800 mg の投与では、その血清濃度に有意な影響は認められなかったことが記載されていた。

iv) 日本のみで販売されている 9 種の医薬品 (aranidipine, azelnidipine, barnidipine, benidipine, cilnidipine, efonidipine, manidipine, nilvadipine, nitrendipine)

文献情報としては、nitrendipine と cimetidine の相互作用に関する臨床研究⁽²⁰⁾⁽²¹⁾が報告されており、cimetidine 併用により、薬力学的な影響は認められなかったものの、nitrendipine の AUC および Cmax の上昇が認められた。その他、8 種の医薬品と CYP 阻害薬との相互作用に関する臨床研究の報告はなかった。

Cimetidine との相互作用に関しては、9 種の医薬品、すべての添付文書に記載が認められたが、定量的データが記載されている添付文書はなかった。Azelnidipine の添付文書では、itraconazole が contraindications とされており、その相互作用に関する定量的なデータの記載が認められた。その他の添付文書にも、erythromycin および itraconazole の記載が認められたものがあつたが、定量的データが記載されているものはなかった。

2.2 その他のカルシウム拮抗剤 (verapamil, diltiazem)

臨床研究の結果、verapamil と cimetidine の相互作用が認められなかった⁽²²⁾⁽²³⁾ことが報告されている。一方、別の臨床研究では、cimetidine 併用により、

verapamil の AUC および Cmax が上昇した⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾ことが報告されている。Diltiazem に関しては、臨床研究において、cimetidine の併用により、その AUC および Cmax が上昇したことが報告されているが⁽²⁷⁾、erythromycin および itraconazole との相互作用に関する臨床研究は報告されていない。

Verapamil に関しては、日本の添付文書では precautions の項に itraconazole が、英国の添付文書では interaction の項に cimetidine が記載されていたが、いずれも定量的データの記載は認められなかった。米国の添付文書では、cimetidine との相互作用に関する定量的データの記載が認められた。さらに、verapamil に関する米国の添付文書では、“CYP 阻害剤 (Cytochrome inhibitors)”としてグループ化して記載され、erythromycin が例示されていたが、その詳細は記載されておらず、また、itraconazole は例示されていなかった。Diltiazem については、いずれの国の添付文書においても、precautions/interaction の項に cimetidine が記載されていたが、その相互作用に関する定量的データの記載が認められたのは米国のみであった。

カルシウム拮抗剤と CYP 阻害薬 (itraconazole、erythromycin および cimetidine) との相互作用に関する添付文書調査の結果、amlodipine に関する日本の添付文書には、いずれの CYP 阻害薬も記載されていなかったが、その他のカルシウム拮抗剤に関しては、いずれの国の添付文書でも、少なくとも 1 種の CYP 阻害薬との相互作用に関する記載が認められた。米国で販売されているカルシウム拮抗剤に関し

ては、CYP 阻害薬との 10 種の組み合わせの相互作用に関する定量的データが文献情報として報告されていた。米国の添付文書には、そのうちの 8 種の定量的データが反映されており、さらに、2 種の組み合わせに関して文献情報として公表されていない定量的データの記載が認められた。一方、日本および英国の添付文書では、文献情報がある CYP 阻害薬との相互作用に関して、定量的データの記載が認められたのは、それぞれ 0 種 (文献情報が報告されているもの: 12 種) および 3 種 (11 種) の組み合わせについてのみであった。また、文献情報として得られない定量的情報については、日本で 1 種、英国で 2 種の組み合わせで記載が確認された。

3 グレープフルーツジュースの影響 (Table 3)

3.1 ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤 i) 三カ国で共通して販売されている 5 種の医薬品

5 種の医薬品全てについて、グレープフルーツジュースとの相互作用に関する臨床研究の結果が報告されていた。このうち、グレープフルーツジュースの amlodipine の薬物動態への影響はわずか^{(28) (29)}であったが、その他の 4 種の医薬品については、グレープフルーツジュースの併用により AUC および Cmax が著しく増加したことが報告され^{(2) (30)}

(31)

(32) (33)

(34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41)、felodipine^{(32) (33)}

(34) (35) (37)、nicardipine⁽³⁸⁾ および

nisoldipine⁽⁴¹⁾については、血圧低下作用の増強などの薬力学的な影響も報告されている。

Amlodipine に関する日本の添付文書ではグレープフルーツジュースとの相互作用についての記載は認められなかった。一方、米国および英国の添付文書では、“Special studies”の項にグレープフルーツジュースとの相互作用に関する研究の概要が記載されていた。Felodipine、nifedipine および nisoldipine については、いずれの国の添付文書でも、グレープフルーツジュースとの相互作用に関する記載が認められたが、定量的データを掲載していたのは米国の添付文書のみであった。Nicardipine については、米国の添付文書では、グレープフルーツジュースとの相互作用についての記載はなかった。一方、日本および英国の添付文書では、precautions/interaction の項にグレープフルーツジュースが記載されていたが、定量的データの記載は認められなかった。

ii) 米国および英国で販売されている 2 種の医薬品

Isradipine とグレープフルーツジュースとの相互作用に関する文献情報はなかった。一方、nimodipine については、グレープフルーツジュース併用により、AUC および Cmax が上昇し、血行力学的反応が増強したことが報告されている⁽⁴²⁾。

Isradipine と nimodipine、どちらの医薬品に関しても、米国の添付文書では、グレープフルーツジュースとの相互作用についての記載は認められなかった。一方、英国の添付文書では、どちらの医薬品につ

ても、interactionの項にグレープフルーツジュースの記載が認められたものの、定量的なデータは記載されていなかった。

iii) 英国のみで販売されている2種の医薬品

Lacidipineとグレープフルーツジュースとの相互作用に関する文献情報はなかった。ある総説では、lercanidipineの製品情報(product information)を引用して、グレープフルーツジュース併用により、薬理作用の増強が認められた旨、記載していた⁽⁴³⁾が、グレープフルーツジュースの薬物動態への影響についての報告はなかった。

添付文書解析では、lacidipineおよびlercanidipine共に、グレープフルーツジュースとの相互作用についての記載が認められ、特にlercanidipineではcontraindicationsの項に記載されていた。しかしながら、両医薬品とも、定量的データの記載は認められなかった。

iv) 日本でのみ販売されている9種の医薬品

臨床研究の結果、グレープフルーツジュースの併用によりefonidipineのAUCおよびCmaxが上昇したが、心拍数および血圧に影響は認められなかったことが報告されている⁽⁴⁴⁾。また、nitrendipineについては、グレープフルーツジュースの併用によりそのAUCおよびCmaxの増加が認められたことが報告されている⁽²¹⁾。その他の7種の医薬品とグレープフルーツジュースとの相互作用に関する臨床試験の報告はない。

9種の医薬品全ての添付文書のprecautionsの項に、グレープフルーツジュ

ースが記載されていた。しかし、その相互作用に関する定量的データについては、azelnidipineおよびefonidipineの添付文書に記載が認められたものの、その他の医薬品の添付文書には記載されていなかった。

3.2 Verapamil および diltiazem

グレープフルーツジュースの併用により、verapamilのAUCおよびCmaxが増加し、また、脈拍数が増加したことが報告されている⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾。しかしながら、その他にもいくつかの臨床研究⁽⁴⁷⁾が報告されており、異なる結果が示されている。一方、diltiazemについては、グレープフルーツジュースとの併用により、血中濃度にわずかな影響が認められたものの、薬力学的な影響は認められなかったことが報告されている⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾。

Verapamilに関しては、いずれの国の添付文書でも、グレープフルーツジュースとの相互作用に関する記載が認められたが、その定量的データは記載されていなかった。Diltiazemについては、いずれの国の添付文書にも、グレープフルーツジュースとの相互作用に関する記載は認められなかった。

カルシウム拮抗剤とグレープフルーツジュースとの相互作用に関する文献および添付文書調査の結果、米国で販売されている9種のカルシウム拮抗剤のうち、8種についてグレープフルーツジュースとの相互作用に関する定量的データが文献情報として報告されており、米国の添付文書では、このうち4種のカルシウム拮抗剤に関する定量的データが記載されていた。一方、日本および英国の添付文書では、グレープフルーツジュースとの相互作用に関する定量

的データの記載が認められたのは、それぞれ2種(定量的データに関する文献情報のあるものが9種)および1種(8種)のみであり、多くの場合、単に"血清中濃度が上昇するおそれがある"、または、類似薬のデータを基に"グレープフルーツジュースの併用はnifedipineの血中濃度を上昇させた"というような記載があるのみであった。

4 カルシウム拮抗剤の digoxin の薬物動態への影響 (Table 4)

4.1 ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤

i) 三カ国で共通して販売されている5種の医薬品

臨床研究の結果、amlodipine の併用による digoxin の C_{ss} への影響および薬力学的な影響は認められなかったことが報告されている⁽⁵⁰⁾。Felodipine については digoxin の C_{max} を上昇させたが、トラフ値への影響および薬力学的な影響は認められなかったことが報告されている^{(7) (51) (52)}。

Nicardipine については、ある臨床研究では、併用により digoxin の血清中濃度が上昇したことが報告されているが⁽⁵³⁾、別の研究では digoxin の AUC に有意な影響は認められなかったことが示されている⁽⁵⁴⁾。さらに、nifedipine の併用により digoxin の AUC および血清中濃度が上昇したこと^{(55) (56)}、nisoldipine の併用により digoxin のトラフ値の上昇および収縮時間の変化が認められたこと^{(57) (58)}が報告されている。

Amlodipine に関する日本の添付文書では、digoxin の記載は認められなかった。一方、米国および英国の添付文書では、amlodipine 併用時に血清中 digoxin 濃度に変化が認められなかったことが記載されて

いた。Felodipine および nisoldipine については、日本の添付文書では precautions の項に記載が見られたものの、定量的データは記載されていなかった。一方、米国および英国の添付文書では、digoxin との相互作用が認められなかった旨の記載がなされていた。Nicardipine に関しては、いずれの国の添付文書にも precautions/interaction の項に digoxin の記載が認められたが、定量的データの記載が認められたのは、米国の添付文書のみであった。Nifedipine については、いずれの国の添付文書でも、precautions/interaction の項に digoxin の記載が認められたが、定量的データは記載されていなかった。

ii) 米国と英国で販売されている2種の医薬品

臨床試験の結果、isradipine の併用により、digoxin の C_{max} が増加したことが報告されている⁽⁵⁹⁾。一方、Nimodipine については、digoxin といかなる薬物動態学的/薬力学的相互作用も示さなかったことが報告されている⁽¹⁸⁾。

Isradipine に関しては、いずれの国の添付文書でも、digoxin の薬物動態に影響を及ぼさないことが記載されていたが、nimodipine の添付文書には digoxin との相互作用に関する記載は認められなかった。

iii) 英国のみで販売されている2種の医薬品

Lacidipine と digoxin の相互作用に関する文献情報は報告されていない。Lercanidipine については、総説で社内データを引用し、digoxin (1例) および

beta-methyldigoxin (10 例) の薬物動態および薬理作用に影響は認められなかったことが報告されている⁽¹⁹⁾。

Lacidipine の添付文書では、"digoxin との特異的な薬力学的相互作用は起きない"、との記載が認められた。Lercanidipine に関しては、添付文書に、併用により digoxin の Cmax の上昇が認められたが、AUC には変化は認められなかったことが記載されていた。

iv) 日本のみで販売されている 9 種の医薬品

臨床研究の結果、barnidipine⁽⁶⁰⁾および nilvadipine⁽⁶¹⁾が digoxin の C_{ss} および血清中濃度に影響を及ぼさなかったことが報告されている。一方、nitrendipine については、併用により digoxin の AUC が増加したことが報告されている^{(20) (62)}。その他の 6 種の医薬品については、digoxin との相互作用に関する文献情報はなかった。

Efonidipine および nilvadipine の添付文書には、digoxin との相互作用に関する記載は認められなかった。しかしながら、その他の 7 種の医薬品の添付文書では、precautions の項に digoxin が記載されていた。これら 7 種の医薬品のうち、定量的データの記載が認められたのは azelnidipine のみであった。

4.2 Verapamil および diltiazem

臨床研究の結果、verapamil が digoxin の様々な薬物動態学的パラメータに影響を及ぼしたことが報告されている^{(56) (59) (63)}。一方、diltiazem については、併用により digoxin の AUC のみが上昇したとの報告が

ある^{(64) (65) (66)}。

Verapamil に関する米国の添付文書では、precautions の項に digoxin との相互作用に関する定量的データの記載が認められた。日本および英国の添付文書においても、precautions/interaction の項に digoxin が記載されていたが、定量的データの記載は認められなかった。Diltiazem に関しては、verapamil と同様に、いずれの国の添付文書にも digoxin の記載が認められた。しかしながら、定量的データに関しては、米国および英国の添付文書には記載が認められたものの、日本の添付文書には記載は認められなかった。

カルシウム拮抗剤と digoxin との相互作用に関する文献調査の結果、日本、米国、英国で販売されているカルシウム拮抗剤 20 種のうち、13 種について、digoxin との相互作用に関する定量的データが報告されていることが明らかになった。米国および英国の添付文書では、それぞれ 7 種(文献情報があるもの : 9 種)および 7 種 (同 10 種) のカルシウム拮抗剤と digoxin との相互作用に関する定量的データの記載が認められた。一方、日本で販売されている 14 種のカルシウム拮抗剤のうち、10 種について、digoxin との相互作用に関する文献情報があったが、添付文書中に記載されている定量的データは 1 種のカルシウム拮抗剤のみで、それは公表されていない社内データであった。

II 代謝に関与する CYP 分子種の特定を目的とした試験の実施状況

承認申請時に代謝に関与する CYP 分子種の特定を目的とした試験(CYP 特定試験)が実施された医薬品の割合の年次毎の変化を Fig.8 に示す。CYP 特定試験の実施率は1999年から2001年までは大きな変化は見られなかったものの、2001年から2002年までには著しい増加が認められた。一方、添付文書に CYP 関連情報が記載されている医薬品の割合には大きな変化は見られなかった (Fig.1)。承認申請時に CYP 特定試験が実施されているにもかかわらず、その情報が添付文書に記載されていない医薬品が19種 (CYP 特定試験が実施された医薬品: 56種)あったが、そのうち13種の医薬品の承認申請資料では代謝および相互作用への CYP の関与を否定する結果が報告されていた。

III 医療従事者に対するアンケート調査

アンケート調査票を320設に送付し、そのうち、266施設より回答を得た(回収率83.1%)。

回答の集計にあたり、単一回答とする設問については、全回答に対する%で、複数回答を認めている場合は、施設数としてまとめた。以下に、代表的回答を示す。

1. 添付文書等の利用状況について

「添付文書のどの部分をよく参考にしていますか(上位5つ)」(Fig 2)の調査項目については、効能・効果、用法・用量、相互作用、副作用がよく参考にされているとの回答が得られた。これは、平成9年の添付

文書の改訂で、記載場所を上位に移動した項目と一致していた。

「添付文書情報は主としてどのように入手・管理していますか」(Fig. 3)の設問に対しては、「添付文書そのもの(紙媒体)を一括管理している」が48%と、約半数を占め、ついで、「メーカー、卸からその都度入手」(19%)、「データベース」(12%)、市販医薬品集(11%)となった。紙媒体の添付文書の利用は7割程度であり、現在でも、紙の添付文書が重視されていることが判明した。一方、「インタビューフォームの情報は主にどのように入手していますか」(Fig. 4)の設問に対しては、94%が紙媒体との回答であった。

「使用上の注意の改訂時の変更理由及び根拠の記載の必要性」(Fig. 5)については、「緊急安全性情報のように、変更理由及び症例の概要について記載」が半数を超え、最も多く、ついで、「変更理由及び引用文献等を記載」「変更理由のみ記載」が続いた。「不要」とする回答は1に止まったことから、変更理由について、何らかの情報を希望していることは判明した。

2. 相互作用に関する情報について

「現状の添付文書の相互作用欄に使用されている一覧表形式は使いやすいですか」(Fig. 6)との設問に対しては、「表形式でよいが不満足」が61%を占めた。しかしながら、「表形式以外がよい」との回答は1%のみであり、38%は「現行でよい」を選択していることを勘案すると、現行の記載様式には、意見があるものの、見て分かりやす

いことを目的に導入された「一覧表形式」は支持されていることが判明した。

「相互作用欄の記載順序」(Fig. 7)についての設問では、「併用された場合の危険度順」が55%と最も多く、ついで、「薬効群順(薬効群内では強さを反映する)」が37%であった。これ以外の方法は3%以下であった。このことから、何らかの形で併用時の危険度、相互作用の強さの順を反映した配列との意見が多いことが判明した。現在、併用に際して特に注意を要するものについては、「併用禁忌」又は「原則併用禁忌」に記載することとされ、それ以外のものは、特に記載順は定められていないが、相互作用の強さを反映したさらに詳細な情報を求めているものと思われる。

「クラスエフェクトと考えられる相互作用の記載方法」(Fig. 8)に関する設問では、「グループ名と個別薬物名を列記」(66%)、「グループ記載(代表的な薬剤名のみ)」(27%)であった。現在は、代表的な薬剤名(一般名及び商品名)を記載することとされているが、これまでの添付文書に関する研究報告でも、「クラス」の範囲が分かりにくい、添付文書が双方向でないとの指摘がなされており、具体的薬剤名の記載についての要望は高いと思われる。しかしながら、現在のような紙媒体では次々に承認される新医薬品を追加することは困難と考えられる。

「臨床における有害事象の発生の十分な情報はないが、健常人に対する薬物動態試験などにより併用による薬物動態の変動が大きいことが示されている場合」の情報提供についての設問(Fig. 9)では、健常人の薬物動態試験で動態変動が大きい場合(有害事

象情報なし)」の取り扱いについては、「添付文書の相互作用欄(一覧表)」(67%)、「インタビューフォームに記載」(26%)の意見が多かった。「ヒトでの有害事象との関連が不明なため、提供する必要はない」とする回答は1%のみであった。

一方、「臨床における有害事象の発生の十分な情報はないが、*in vitro*試験で強い相互作用が認められた場合(臨床薬物動態データはなく、有害事象は未知)」(Fig. 10)については、「使用上の注意のその他の注意」と「インタビューフォームに記載」が各々35%となり、「添付文書の相互作用欄(一覧表)」は22%であった。

同様に、「臨床における有害事象の発生の十分な情報はないが、動物試験等で重大な有害事象(薬物動態、薬理作用を含む)が生じる場合)」(Fig. 11)については、「使用上の注意のその他の注意」(41%)、「インタビューフォームに記載」(30%)、「添付文書の相互作用欄(一覧表)」(22%)の順であった。*in vitro*試験と同様に、相互作用欄以外で提供すべきとの意見であった。

また、「臨床における有害事象の発生の十分な情報はないが、類薬で臨床上の相互作用が知られている場合(メカニズムからも否定できない)」(Fig. 12)については、「添付文書の相互作用欄(一覧表)」が70%を占め、21%は「インタビューフォームに記載」との回答であった。

「相互作用欄で臨床薬物動態データ(AUC, Cmax)について、どのように情報提供するのが適切ですか」(Fig. 13)の設問に対しては、「変化率と投与条件を記載」の回答が最も多く、次いで、「投与条件が承認された用法・用量と同一又は近い場合のみ変化率を

記載」との回答がその約半数であった。

食品類（嗜好品、サプリメント、健康食品等を含む）との相互作用に関して、「食品類による薬剤の血中レベルの変動が大きい場合の情報提供（ヒトのデータ）」(Fig. 14)については、「有害事象又は効果の減弱の報告がある場合」が多く、次いで、「有害事象との関連が示唆されている場合」であった。

また、「食品成分に、薬剤との薬理学的な相互作用の可能性が示されている場合（例：抗凝固剤と、血液凝固に影響を与える食品成分）」(Fig. 15)についても同様に、「有害事象又は効果の減弱の報告がある場合」との回答が多く、次いで、「有害事象との関連が示唆されている場合」であった。

一方、「食品類と薬剤を併用した場合の有害事象報告があるが、作用メカニズムが不明な場合」(Fig. 16)、「日本国内では通常利用されていないか、摂取方法が大きく異なる（濃縮したカプセル等のみが流通など）食品類と薬剤を併用した場合の有害事象報告がある場合」(Fig. 17)については、「重篤な結果を引き起こす可能性がある場合」、「因果関係が明らかな場合」に相互作用欄への記載を求めるとの回答が多かった。

「相互作用の項における分子種の記載方法」(Fig. 18)については、「相互作用の項の一覧表の中で、機序・危険因子欄に記載」(55%)、「相互作用の項の冒頭」(17%)、「上記の両方」(16%)であり、分子種についての情報が求められていることが判明した。一方、「後発医薬品の相互作用欄の記載」(Fig. 19)については、28%が「十分である」としていたが、「必要な情報が欠けている」(40%)、「改訂すべき情報が反映されてい

ない」(17%)との意見があった。

3. その他の情報提供方法について

「添付文書の記載順序について」(Fig. 20)の設問では、「現行の記載順でよい」との回答が94%を占め、現在の記載方法の支持が高かった。

また、「添付文書中に重要な事項が一目でわかるような重要事項のハイライトを作成すべきか」(Fig. 21)については、「警告・禁忌」で作成との回答が多かったが、「任意提供とすべき」、「不必要」との回答もあった。

「どのような場合に医師への照会・助言を行いますか」(Fig. 22)の設問に対しては、「警告・禁忌の医薬品が同時に処方されていた場合」、「原則併用禁忌の医薬品が同時に処方されていた場合」は殆どの場合を対象としていたが、「併用注意の医薬品が同時に処方されていた場合」については、照会するとの割合が少なかった。

「添付文書に患者向けの薬剤交付時の注意」の項目を設ける必要がある相互作用情報について」(Fig. 23)では、「重大な有害事象の可能性のあるもののみ」が最多であったが、「関連する薬剤・食品すべて」とする意見も見られた。

「添付文書の薬物動態欄に記載すべき事項」(Fig. 24)については、「血中動態パラメータ(t_{max} , C_{max} , $t_{1/2}$, AUC)」、「代謝・排泄経路」、「肝障害・腎障害における情報」、「食事の影響」が多かったが、「代謝・輸送に関連する分子種の遺伝子多型の情報」については、少なかった。

「後発医薬品の薬物動態欄の記載について」(Fig. 25)では、「先発品との同等性比較

データがない」を挙げた回答が多く、以下、「動態パラメータが記載されていない」、「血中濃度推移のグラフがない」となった。後発品の薬物動態欄の記載については、平山ら及び中村らの報告(医療薬学 30(12):770-776 (2004)、医療薬学 31:158-63.)⁽⁶⁷⁾ ⁽⁶⁸⁾でも同様の報告がなされているが、後発医薬品の承認申請に当たっては、先発医薬品との生物学的同等性試験の実施が求められ、製剤間の同等性を確認しているが、血中濃度は、試験毎に測定されるため、特に、生物学的利用率が低い医薬品については、試験条件により、数値の違いが見られる。このため、治療にあたり血中薬物濃度測定を行うような医薬品以外では、数値自体を比較することには、あまり意味はないと考えられる。しかしながら、血中半減期等、処方設計に必要な情報については、後発医薬品であっても、何らかの形で提供されるべきと考えられる。

IV 日本におけるスタチン系薬剤の添付文書の評価と改訂案

1. シンバスタチン

既存の添付文書の評価

既存の添付文書(Table 5-1)の【使用上の注意】3.相互作用の欄には主要代謝酵素名が記載されているが、CYP3A4による代謝は小腸と肝の両方で行われていると考えられる。従って、代謝器官を特定しない、または両器官名記載することが望ましいと考えられる。

イトラコナゾール及びミコナゾールは併用禁忌となっているが、CYP3A4阻害の程度(AUCの増加率)についての記載はない。文献では10-19倍に増加すること⁽⁶⁹⁾ ⁽⁷⁰⁾が報告されているので、併用禁忌とすること

は適切であると考えられるが、増加率についても記載することが望ましい。また、一般的にCYP3A4の阻害効果はイトラコナゾールよりもミコナゾールの方が強いことが知られており、ミコナゾールの臨床データがない状況でも併用禁忌とすることは適切であると考えられる。

免疫抑制剤のシクロスポリンについては、AUCが3-8倍に増加するとの臨床研究の値⁽⁷¹⁾ ⁽⁷²⁾ ⁽⁷³⁾を記載することが望ましい。作用機序については上述したように、本剤の肝への取り込み阻害であると考えられる。

エリスロマイシン、ジルチアゼム、ベパミル及びHIV プロテアーゼ阻害剤との併用により本剤のAUCがそれぞれ6倍⁽⁷⁴⁾、5倍⁽⁷⁵⁾、5倍⁽⁷⁴⁾及び5-31倍⁽⁷⁶⁾ ⁽⁷⁷⁾増加することが報告されていることから、この値を記載することが望ましい。一方、クラリスロマイシンについては血中濃度に関する報告はないものの、横紋筋融解症の症例報告⁽⁷⁸⁾があるので薬剤名を挙げておくことは望ましいと考えられる。グレープフルーツジュースについては、9.その他の注意の項に、本剤の血中濃度が増加したとの記載がある。非常に大量のグレープフルーツジュースを摂取した場合(1.14 L/日以上)との条件が記載されているが、増加率の記載はなく不適當と考えられる。文献には増加率の情報が明記されており、また、200mLの飲用でも、数倍程度の増加を引き起こしたとの報告があることから⁽⁷⁹⁾ ⁽⁸⁰⁾ ⁽⁸¹⁾、個人間のバラツキを考慮すれば必ずしも大量でなくても影響の現れる可能性があり、情報提供の意味はあるものと考えられる。作用機序の情報も含めて、情報を提供すべきである。

ジゴキシンについては記載がない。しかし、臨床研究で本剤との併用によりジゴキシンのAUCが20%増加すること⁽⁸²⁾が認められており、ジゴキシンのリスクを考えると併用注意の項に記載すべきであると考え

られる。

添付文書の改訂案

上述した評価に基づいて、以下のような改訂(Table 5-2)を提案する。イトラコナゾールのAUCの増加率を追記した。また、シクロスポリン、エリスロマイシン、ジルチアゼム、ベパラミル及びHIVプロテアーゼ阻害剤のAUCの増加率を追記した。なお、シクロスポリンの機序については最新情報を記載した。グレープフルーツジュースについては、その他の注意では非常に見落とされやすいので、併用注意の表に移動し、機序並びにAUCの増加率を追記した。また、ジゴキシンについても、AUCの増加率は低いものの、リスクを考慮して情報提供すべきと判断し、AUCの増加率も含めて追記した。このように多くの情報を新規に加えたが、既存添付文書と比べとき、ボリュームとしては少し増えた程度であった。

2. アトルバスタチン

既存の添付文書の評価

既存の添付文書(Table 6-1)の【使用上の注意】3.相互作用の欄には主要代謝酵素名が記載されていることは適切である。しかし、グレープフルーツジュースの摂取により本剤の血中濃度が増加すること、グレープフルーツジュースの作用点は小腸のCYP3A4の抑制によるものが殆どであると考えられていることから、CYP3A4による代謝は小腸と肝の両方で行われていると考えられる。従って、代謝器官を特定しない、または両器官名記載することが望ましいと考えられる。

免疫抑制剤のシクロスポリンについては、作用機序について“HMG-CoA還元酵素阻害剤の代謝、胆汁中排泄に対する競合阻害に基づく相互作用が示唆されている。”との記載がある。しかし、シクロスポリンによる

薬剤の血中濃度の増加は、CYP3A4による代謝を受けないフルバスタチンやプラバスタチンを含むすべてのスタチン類に共通して認められること⁽⁸³⁾、最近の報告でシクロスポリンはスタチン類の肝への取り込みに関与するOrganic Anion Transporting Peptides 2 : OATP2 (主に肝細胞の基底膜上に存在して、血液からの取り込みに関与する有機アニオントランスポータ)を強く阻害することが示されたこと^{(84) (85)}から、シクロスポリンの主たる作用機序は本剤の肝への取り込み阻害であると考えられる。また、シクロスポリンの影響の程度を示すため、AUCが6倍に増加するとの臨床研究の値⁽⁸⁶⁾を記載することが望ましい。

イトラコナゾール及びエリスロマイシンに関しては、それらとの併用により本剤のAUCがそれぞれ2.5-4倍及び1.3倍増加することが報告されていること^{(87) (88) (89)}から、この値を記載することが望ましい。一方、クラリスロマイシン及びHIVプロテアーゼ阻害剤については、文献値^{(76) (77) (90)}を引用したと思われる本剤のAUCなどの増加が“臨床症状・措置方法”の項に記載されているが、これは“機序・危険因子”の項に記載すべきである。グレープフルーツジュースについての記載はないが、臨床試験で本剤のAUCが1.4-2.5倍増加すること^{(91) (92)}、またはそれは小腸のCYP3A4の抑制によること⁽⁹³⁾が報告されているので、記載すべきである。

ジゴキシンはその血中濃度の増加により、高度の徐脈、二段脈、多源性心室性期外収縮、発作性心房性頻拍等があらわれ、さらに重篤な房室ブロック、心室性頻拍症あるいは心室細動などの致死的な副作用の発現することが知られており、他剤との併用によりジゴキシンの血中濃度への影響が認められている場合は、その情報を提供することが必要である。ただ、ジゴキシンの血中

濃度が本剤との併用で増加することが“臨床症状・措置方法”の項に詳細に記載されているが、これは“機序・危険因子”の項に記載すべき内容である。なお、機序として、“P-糖たん白質を介した排出の抑制”との記載があるが、やや誤解を招く表現であることから、適切な表現にすべきである。

一方、CYP3A4と多剤耐性トランスポータのMDR1 (P-glycoproteinとも呼ばれ、脳、肝、腎、小腸などに存在し、細胞外への薬剤輸送に関与)の基質は重複しており、各薬剤により程度は異なるものの、多くの薬物間相互作用に、CYP3A4とMDR1の両者が関与している⁽⁹⁴⁾。MDR1に親和性のある薬剤は、小腸では粘膜上皮細胞のMDR1により腸管腔側へ輸送される(吸収阻害)ことから、MDR1への親和性が阻害されると吸収が促進されることになる。Wangら⁽⁹⁵⁾はMDR1を発現している3T3 G185細胞へのダウノルビシンの取り込みに対するスタチンのIC₅₀が、アトルバスタチンで270μM、シンバスタチンで9μM、ロバスタチンで26μMであったが、プラバスタチンはその取り込みを抑制しないことを示した。また、Sakaedaら⁽⁹⁶⁾はMDR1のcDNAをLLC-PK1細胞に組み込んだ実験で、ジゴキシンの排泄方向の輸送を100μMのシンバスタチンは41%、ロバスタチンは25%抑制したが、プラバスタチンは抑制しないことを明らかにした。これらの結果から、アトルバスタチン及びシンバスタチンによるジゴキシンのAUCの増加は、小腸のMDR1における相互作用が関与していると考えられている。なお、MDR1は腎にも存在していることから、この関与も否定できない。ジゴキシンのAUCに対する影響は数値としては小さいが、これはジゴキシンのCYP3A4で代謝されず、バイオアベイラビリティが65-75%とかなり高いためであると考えられる。

添付文書の改訂案

上述した評価に基づいて、以下のような改訂を提案する(Table 6-2)。シクロスポリンについてはAUCの増加率及びその推定機序を、イトラコナゾール及びエリスロマイシンについてはAUCの増加率を追記した。クラリスロマイシン、ジゴキシンの及びHIVプロテアーゼ阻害剤については、AUCの増加率等の情報を臨床症状・措置方法の項から機序・危険因子の項に移動した。また、グレープフルーツジュースを追加し、機序とAUCの増加率を記載した。その他、軽微な変更をした結果、既存添付文書と比べ、ボリュームとしてはほぼ同程度となった。

3. フルバスタチン

既存の添付文書の評価

既存の添付文書(Table 7-1)の【使用上の注意】3.相互作用の欄には代謝酵素名が記載されていないが、【薬物動態】2.代謝の項には主としてCYP2C9によって代謝されることが記載されており、この部分にも主要代謝酵素名を記載すべきである。したがって、CYP3A4により代謝されるスタチンとは異なり、CYP3A4の阻害剤による影響に関する情報提供は不要と考えられる。実際、イトラコナゾール、エリスロマイシンあるいはケトコナゾールとの併用によって、本剤の血中濃度に影響のないことが報告されている⁽⁹⁷⁾⁽⁹⁸⁾。現在、薬剤名としてエリスロマイシン挙げられているが、説明内容からみて不適切と考えられる。文献として発表されていない有害事象に基づいて記載したのであれば、その旨、記載すべきと考えられる。

免疫抑制剤のシクロスポリンについては、AUCが3-3.3倍に増加するとの臨床研究の値⁽⁹⁹⁾⁽¹⁰⁰⁾を記載することが望ましい。作用機序については上述したように、本剤の