

肝への取り込み阻害であると考えられる。

一方、CYP2C9阻害剤についての記載はないが、併用投与により本剤のAUCが1.8倍に増加したとの報告があること<sup>(101)</sup>から、これを記載すべきであると考えられる。

ジゴキシシンについては、文献情報で本剤によるジゴキシシンのAUCに対して影響のないこと<sup>(102) (103)</sup>が報告されているが、Cmaxが増加したとのデータもあるため、作用機序が不明な点も含めてそれらが記載されている。Cmaxの増加の程度とバラツキを検討する必要があるが、ジゴキシシンの治療域の狭さを考慮すると、現在の記載はやむを得ないと思われる。

#### 添付文書の改訂案(Table 7-2)

主要代謝酵素に関する情報を[併用注意]の表の前に追記した。上述した評価に基づいて、エリスロマイシンを削除した。シクロスポリンについては、機序並びにAUCの増加率を追記した。また、薬剤名にCYP2C9の阻害剤であるフルコナゾールを、その機序及びAUCの増加率を含めて記載した。その結果、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。ジゴキシシンについては、今後のデータの集積が必要である。

#### 4. プラバスタチン

##### 既存の添付文書の評価

既存の添付文書(Table 8-1)の【使用上の注意】3.相互作用の欄には代謝に関する情報が記載されていないが、【薬物動態】4.薬物代謝酵素の項に、本剤は、ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro代謝試験において安定であり、チトクロームP450の分子種である3A4(CYP3A4)で代謝を受けなかったことが記載されており、この部分にも本内容を記載すべきである。

免疫抑制剤のシクロスポリンについては、AUCが5-13倍<sup>(104) (105)</sup>または23倍<sup>(106)</sup>に増

加するとの臨床研究の値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。

なお、本剤はCYPにより代謝されないため、その阻害剤による影響に関する情報提供は本項には不要と考えられる。実際、イトラコナゾール、ジルチゼム、フルコナゾールあるいはグレープフルーツジュースとの併用によって、本剤の血中濃度に影響のないことが報告されている<sup>(69) (92) (101) (107)</sup>。このうち、フルコナゾールを除く他の情報は、【薬物動態】4.薬物代謝酵素(2)及び(3)に記載されており、適切な情報提供であると考えられる。一方、イトラコナゾール及びサキナビルについては、それぞれAUCが50%増加または減少との報告<sup>(76) (88)</sup>もあるが、結果の不一致、機序が不明、他のスタチンに比べて変化が少ないなどの理由で、混乱を避ける意味でも必ずしも記載する必要はないと考えられる。

#### 添付文書の改訂案(Table 8-2)

主要代謝酵素に関する情報を[併用注意]の表の前に追記した。また、シクロスポリンとの併用について、作用機序及びAUCの増加率について記載した。なお、AUCが23倍に増加したとの報告は信頼性に問題があるとの指摘があるので、記載しなかった。その結果、既存添付文書と比べて、ボリュームは変わらなかった。

#### 5. ピタバスタチン

##### 既存の添付文書の評価

既存の添付文書(Table 9-1)の【使用上の注意】3.相互作用の欄には代謝に関する情報が的確に記載されている。シクロスポリンとの併用については、併用禁忌となっており、AUC並びにCmaxの増加率も記載されている。また、【薬物動態】4.健康成人における体内動態の項に、文献を引用して

さらに詳細に記載されており<sup>(108)</sup>、適切に情報提供されている。機序については、直接的な実験報告はないものの、他のスタチンと同様に本剤の肝への取り込み阻害であると考えられるので、それを記載するか、他のスタチンの例を挙げて記載することが望ましい。なお、シクロスポリンとの併用時の危険因子について、本来は重篤な腎障害のある患者を記載すべきと考えられるが、併用禁忌とされているので、未記載でも特に問題はないと考えられる。しかしながら、移植患者で高脂血症薬を使わざるを得ないケースも想定されるので、何らかの形で情報提供されると有用とおもわれる。

この他、グレープフルーツジュースとの併用でAUCが1.16倍に増加したとの報告がある<sup>(109)</sup>が、増加率も少なく、また本剤はCYP3A4の基質ではないことから作用機構の面からも強い相互作用は想定されず、特に記載の必要はないと考えられる。

#### 添付文書の改訂案(Table 9-2)

シクロスポリンとの併用について、推定される作用機序を追記した。

#### D. 考察

##### (カルシウム拮抗剤)

カルシウム拮抗剤は、高血圧症や狭心症などの心臓血管系疾患の治療のために広く使用されており、その副作用として、動脈血管拡張作用に伴う頭痛、潮紅、眩暈、動悸などがよく知られている。カルシウム拮抗剤は、その多くがCYP3A4およびMDR-1の基質および阻害剤であることから<sup>(43) (110) (111) (112) (113)</sup>、これらの阻害剤及び基質についての相互作用を知ること、有害事象の発生を避け、医薬品の適正使用に資するものと思われる。

今回、CYP3A4阻害作用を示す代表的

な医薬品として itraconazole、erythromycin および cimetidine、食品としてグレープフルーツジュース、CYP3A4の基質ではないがMDR-1の基質として知られている

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添付文書調査を行ったが、いずれの場合も、米国の添付文書では、文献情報から得られる定量的データを多く含んでいたが、英国及び日本の添付文書では、単に「併用注意」等とするだけで、定量的情報については十分に情報提供されていなかった。この要因の一つとして、承認後に実施された試験結果が、添付文書に反映されていない可能性が考えられる。また、日本の添付文書で、定量的記載が少なかった理由の一つとして、米英の添付文書では、相互作用がない旨の記載があるが、日本の添付文書では相互作用がない場合には記載されないことが挙げられる。これは、通知上、相互作用がない場合の記載を求めていることを反映していると思われるが、CYPによる代謝の有無は、特に、カルシウム拮抗薬のように、同系統の薬剤間でさまざまな代謝プロファイルを持つ場合には、相互作用の回避のために必要な情報と考えられ、臨床上の情報が得られる場合には、情報提供する必要があると考えられる。

##### (CYP 特定試験)

承認申請資料の調査では、2001年から2002年にCYP特定試験の実施率の増加が認められた。これは、2001年の薬物動態、薬物相互作用ガイドラインの通知<sup>(114) (115)</sup>に伴うものと考えられる。一方、1999年以降に承認された医薬品の添付文書における

CYP 関連情報の記載率に変化は認められず、2002年に承認された医薬品については承認申請時に実施された CYP 特定試験の結果が添付文書に反映されている割合が低かった。この様な結果が得られた要因の一つとして、CYP の関与を否定する結果については添付文書には記載しない傾向があることが明らかになった。

#### (アンケート調査)

現行の添付文書の形式は、ソリブジン事件を契機に、医療従事者に必要な情報を簡潔に分かりやすく提供することを目的に、平成9年に改訂されたものである。しかしながら、最近、相互作用のメカニズム、関与する分子種等に関する研究等が進展しており、添付文書の記載内容について、見直しが必要と思われる。本調査では、相互作用欄を中心に、現行の記載方式の使いやすさ、追加すべきと考えられる事項、記載方法等について、調査を行った。

今回のアンケート調査により、平成9年の改訂時に導入された相互作用欄の一覧表形式については、殆どの回答者により支持されていることが判明したが、相互作用欄での記載順や薬剤名の記載方法については、重要度を反映するよう、改善を求める意見が多かった。これは、記載要領の改訂後も、一部の添付文書では依然として、薬物相互作用の重篤度、機序、根拠が不明確であること、相手方薬剤が不明確であること<sup>(116)</sup><sup>(117)</sup><sup>(118)</sup>などを指摘するこれまでの研究結果と一致する。また、薬物動態データ(AUC, Cmax)の変化率及び投与条件、相互作用に関与する酵素分子種や、食品(サプリメント、嗜好品を含む)との臨床的な相互作用

について、相互作用欄に記載すべきとの意見が多かった。これらの事項については、当該医薬品の市販後に、承認取得者とは独立に研究が実施され、明らかにされることも多く、添付文書への適切な情報の反映が望まれる。

#### (添付文書改訂提案)

医薬品の相互作用は、薬物代謝等における相互作用による薬剤の血中濃度の上昇が最も重要な原因の一つである。今回対象としたスタチン系薬剤の添付文書では、5件中2件について主要代謝酵素についての記載がなかった。添付文書の相互作用の項に主要代謝酵素の記載があれば、併用禁忌や併用注意の内容を理解する上で大変助けとなる。また、殆ど代謝を受けない場合もその情報を記載することで、理解が深まり、特に、スタチン類のように多用な代謝・相互作用プロファイルを持つ同種同効薬が存在する場合には、適切な薬剤選択の助けとなる。従って、相互作用の項の始めに主要代謝酵素名または代謝を受けない等の情報を記載すべきである。

シクロスポリンによる影響については、本剤がCYP3A4及びMDR1の基質であることから、HMG-CoA還元酵素阻害剤の代謝及び胆汁中排泄に対する競合阻害と考えられていた。しかし、近年、CYP3A4で代謝を受けないスタチン類に対しても同様の影響が見られること、さらに、スタチン類が血中から肝細胞に取り込まれる際に機能するOATP2に対してシクロスポリンは強い阻害作用を示すことが見出された。この情報は非常に重要であり、また、CYPで代謝されないスタチンでも相互作用が起こることを明確に知らせるためにも、機序の項に記載すべきである。

臨床現場で相互作用の情報を活用するためには、その作用機序に加えて、強さにつ

いての情報も非常に重要である。実際、“横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある”、“阻害が示唆されている”、“抑制されるおそれがある”等の記載はあるものの、この情報提供では可能性の程度が全く予測できず、情報提供としては不備である。特に多くの薬剤名が記載されている場合、併用薬を選択する根拠にはならない。実際、文献情報としてAUCの増加率が報告されているグレープフルーツジュースを含む薬剤が19あったが、AUCの増加率やさらに詳細な情報を提供している場合は4薬剤で、約80%の薬剤についてはそれらの情報が全く記載されていなかった。AUCの増加率等の情報は、スタチン類や他剤の投与量、臨床研究の対象となった個人及びグループ、分析法、研究施設等で多くのバラツキがあることを理解しておく必要はあるが、スタチン系薬剤及び併用薬等の特性を全体的に見渡したとき、文献情報から得られるAUCの増加率は概ね適切な値であると考えられる。横紋筋融解症は非常に希にしか起こらないことから、スタチンの血中濃度増加と関連していないのではないかとの見解もあるが、その発現率の約60%は他剤との併用により起こったとの解析報告<sup>(119)</sup>や、最近報告されたセリバスタチンやロスバスタチンでの、高用量群でのCK上昇、筋炎等の増加<sup>(120)</sup><sup>(121)</sup>を考慮すると、異常な血中濃度の増加を招かないように配慮することは重要なことであると考えられる。

## E. 結論

### (カルシウム拮抗剤)

日本、米国および英国の添付文書におけるカルシウム拮抗剤の薬物動態学的相互作用に関する記載状況の比較研究では、日本では16種、米国で9種、英国で11種、三カ国で合計20種のカルシウム拮抗剤が販売されていることが明らかとなった。これら

のカルシウム拮抗剤とCYP3A4阻害薬(itraconazole、erythromycin、cimetidine)との相互作用に関しては、日本の添付文書では1種(文献情報が報告されている組み合わせ:10種)、米国の添付文書では10種(10種)、英国の添付文書では4種(11種)の組み合わせについて、定量的データが記載されていた。さらに、グレープフルーツジュースとの相互作用に関しては、日本では2種(文献情報が報告されているカルシウム拮抗剤:9種)、米国では4種(8種)、英国では1種(8種)、digoxinとの相互作用に関しては、日本では1種(10種)、米国では7種(9種)、英国では7種(10種)のカルシウム拮抗剤の添付文書に定量的データの記載が認められた。この様に、米国の添付文書では、カルシウム拮抗剤の薬物動態学的相互作用に関する文献情報から得た定量的データの多くが記載されていることが明らかとなった。一方、日本の添付文書では、これらの定量的データの記載は、ほとんど認められず、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。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。

### (CYP 特定試験)

開発時のCYP特定試験の実施は増加しているものの、影響がない場合には、記載されていないことが判明した。この様にCYPの関与や他剤との相互作用を否定する情報は併用薬との相互作用を考慮した上での医薬品の選択を容易にすることから、これらの情報も添付文書に明記される必要がある

と考えられた。

#### (アンケート)

今回実施したアンケート調査により、表形式等の現行の添付文書の記載方法については、概ね受け入れられているものの、相互作用に關与する分子種、臨床上の相互作用の大きさ、相互作用を起こす薬剤名の記載方法については、より具体的な情報を求めていることが判明した。また、相互作用の大きさ（重要さ）を反映した記載も求められている。

現行の相互作用の記載は簡潔に分かりやすく記載することを求めているが、医療従事者に対する適正な情報提供のために、そのわかりやすさを損なうことなく、必要な情報を提供するための見直しが必要と考えられる。

#### (添付文書改訂提案)

文献検索から得られた薬物動態相互作用に関する定量的および機序に関する重要な情報をできる限り反映した形で添付文書改訂案を作成することができた。ポリウムも殆ど増えず、表形式で簡潔に情報提供するというコンセプトが踏襲されていることから、適切な改訂案が作成できたものと考えられる。

#### F 研究発表

##### 学会発表

10th International Congress of Toxicology (ICT X) (2004) July, Tampere, Finland  
“Undesirable Effects of Fruit Juice on Pharmacokinetics of Drugs” Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Saito M,

Matsumoto M, Urano, T

日本薬学会 第 125 回年会 (2005) 3 月 東京 “CYP3A4 及び P-糖蛋白質を介したカルシウム拮抗薬の相互作用に関する文献情報と日本、米国、英国の添付文書情報の比較研究” 齋藤充生、平田睦子、浦野 勉、三宅真二、長谷川隆一

#### 誌上発表

Saito M, Hirata-Koizumi M, Urano T, Miyake S, Hasegawa R (2005) A literature search on pharmacokinetic drug interactions of statins and analysis of how this is reflected in package inserts of Japan. J Clin Pharm Ther, 30(1), 21-37.

Saito M, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M, Urano T, Hasegawa R (2005) Undesirable effects of citrus juice on pharmacokinetics of drugs - Focus on recent studies. Drug Safety, in press.

Saito M, Hirata-Koizumi M, Miyake S, Hasegawa R (200x) Comparison of information on pharmacokinetic interaction of Ca antagonists between quantitative data in the published literature and package inserts of Japan, USA and UK. Eur J Clin Pharmacol, in submission.

#### G. 知的所有権の取得状況

なし。

#### H. 参考文献

1) Abernethy DR: The

- pharmacokinetic profile of amlodipine. *Am Heart J.* (1989) 118:1100-3
- 2) Bailey DG, Bend JR, Arnold JM, Tran LT, Spence JD: Erythromycin-felodipine interaction: magnitude, mechanism, and comparison with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther.* (1996) 60:25-33
  - 3) Liedholm H, Nordin G: Erythromycin-felodipine interaction. *DICP.* (1991) 25:1007-8
  - 4) Jalava KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ: Itraconazole greatly increases plasma concentrations and effects of felodipine. *Clin Pharmacol Ther.* (1997) 61:410-5
  - 5) Neuvonen PJ, Suhonen R.: Itraconazole interacts with felodipine. *J Am Acad Dermatol.* (1995) 33:134-5
  - 6) Janzon K, Edgar B, Lundborg P, Regardh CG.: The influence of cimetidine and spino lactone on the pharmacokinetics and haemodynamics effects of felodipine in healthy subjects. *Acta Pharmacol Toxicol.* (1986) 59 Suppl 5: 98
  - 7) Edgar B, Lundborg P, Regardh CG.: Clinical pharmacokinetics of felodipine. A summary. *Drugs.* (1987) 34 Suppl 3:16-27
  - 8) Tailor SA, Gupta AK, Walker SE, Shear NH.: Peripheral edema due to nifedipine-itraconazole interaction: a case report. *Arch Dermatol.* (1996) 132:350-2
  - 9) Smith SR, Kendall MJ, Lobo J, Beerahee A, Jack DB, Wilkins MR.: Ranitidine and cimetidine; drug interactions with single dose and steady-state nifedipine administration. *Br J Clin Pharmacol.* (1987) 23:311-5
  - 10) Kirch W, Janisch HD, Heidemann H, Ramsch K, Ohnhaus EE.: Effect of cimetidine and ranitidine on the pharmacokinetics and anti-hypertensive effect of nifedipine. [Article in German] *Dtsch Med Wochenschr.* (1983) 108:1757-61
  - 11) Kirch W, Ramsch K, Janisch HD, Ohnhaus EE.: The influence of two histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists, cimetidine and ranitidine, on the plasma levels and clinical effect of nifedipine and metoprolol. *Arch Toxicol Suppl.* (1984) 7: 256-9
  - 12) Renwick AG, Le Vie J, Challenor VF, Waller DG, Gruchy B, George CF.: Factors affecting the pharmacokinetics of nifedipine. *Eur J Clin Pharmacol.* (1987) 32:351-5
  - 13) Khan A, Langley SJ, Mullins FG, Dixon JS, Toon S.: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine at steady state during concomitant

- administration of cimetidine or high dose ranitidine. *Br J Clin Pharmacol.* (1991) 32:519-22
- 14) Schwartz JB, Upton RA, Lin ET, Williams RL, Benet LZ.: Effect of cimetidine or ranitidine administration on nifedipine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* (1988) 43:673-80
- 15) Heinig R.: Clinical pharmacokinetics of nisoldipine coat-core. *Clin Pharmacokinet.* (1998) 35:191-208
- 16) van Harten J, van Brummelen P, Lodewijks MT, Danhof M, Breimer DD.: Pharmacokinetics and hemodynamic effects of nisoldipine and its interaction with cimetidine. *Clin Pharmacol Ther.* (1988) 43:332-41
- 17) Muck W, Wingender W, Seiberling M, Woelke E, Ramsch KD, Kuhlmann J.: Influence of the H<sub>2</sub>-receptor antagonists cimetidine and ranitidine on the pharmacokinetics of nimodipine in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* (1992) 42:325-8
- 18) Muck W, Ahr G, Kuhlmann J.: Nimodipine. Potential for drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging.* (1995) 6:229-42
- 19) Barchielli M, Dolfini E, Farina P.: Clinical pharmacokinetics of lercanidipine. *J Cardiovasc Pharmacol.* (1997) : 29 Suppl 2: S1
- 20) Kirch W, Hutt HJ, Heidemann H, Ramsch K, Janisch HD, Ohnhaus EE.: Drug interactions with nitrendipine. *J Cardiovasc Pharmacol.* (1984) 6 Suppl 7:S982-5
- 21) Soons PA, Vogels BA, Roosemalen MC, Schoemaker HC, Uchida E, Edgar B, Lundahl J, Cohen AF, Breimer DD: Grapefruit juice and cimetidine inhibit stereoselective metabolism of nitrendipine in humans. *Clin Pharmacol Ther* (1991) 50:394-403
- 22) Wing LM, Miners JO, Lillywhite KJ.: Verapamil disposition--effects of sulphinpyrazone and cimetidine. *Br J Clin Pharmacol.* (1985) 19:385-91
- 23) Abernethy DR, Schwartz JB, Todd EL.: Lack of interaction between verapamil and cimetidine. *Clin Pharmacol Ther.* (1985) 38:342-9
- 24) Smith MS, Benyunes MC, Bjornsson TD, Shand DG, Pritchett EL.: Influence of cimetidine on verapamil kinetics and dynamics. *Clin Pharmacol Ther.* (1984) 36:551-4
- 25) Loi CM, Rollins DE, Dukes GE, Peat MA.: Effect of cimetidine on verapamil disposition. *Clin Pharmacol Ther.* (1985) 37:654-7
- 26) Mikus G, Eichelbaum M, Fischer C, Gumulka S, Klotz U, Kroemer HK.:

- Interaction of verapamil and cimetidine: stereochemical aspects of drug metabolism, drug disposition and drug action. *J Pharmacol Exp Ther.* (1990) 253:1042-8
- 27) Winship LC, McKenney JM, Wright JT Jr, Wood JH, Goodman RP.: The effect of ranitidine and cimetidine on single-dose diltiazem pharmacokinetics. *Pharmacotherapy.* (1985) 5:16-9
- 28) Vincent J, Harris SI, Foulds G, Dogolo LC, Willavize S, Friedman HL.: Lack of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. *Br J Clin Pharmacol.* (2000) 50:455-63
- 29) Josefsson M, Zackrisson AL, Ahlner J: Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* (1996) 51:189-93
- 30) Bailey DG, Arnold JM, Bend JR, Tran LT, Spence JD.: Grapefruit juice-felodipine interaction: reproducibility and characterization with the extended release drug formulation. *Br J Clin Pharmacol.* (1995) 40:135-40
- 31) Bailey DG, Arnold JM, Munoz C, Spence JD.: Grapefruit juice-felodipine interaction: mechanism, predictability, and effect of naringin. *Clin Pharmacol Ther.* (1993) 53:637-42
- 32) Bailey DG, Spence JD, Munoz C, Arnold JM.: Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet.* (1991) 337:268-9
- 33) Lundahl J, Regardh CG, Edgar B, Johnsson G.: Effects of grapefruit juice ingestion--pharmacokinetics and haemodynamics of intravenously and orally administered felodipine in healthy men. *Eur J Clin Pharmacol.* (1997) 52:139-45
- 34) Lundahl JU, Regardh CG, Edgar B, Johnsson G.: The interaction effect of grapefruit juice is maximal after the first glass. *Eur J Clin Pharmacol.* (1998) 54:75-81
- 35) Edgar B, Bailey D, Bergstrand R, Johnsson G, Regardh CG: Acute effects of drinking grapefruit juice on the pharmacokinetics and dynamics of felodipine--and its potential clinical relevance. *Eur J Clin Pharmacol* (1992) 42:313-7
- 36) Bailey DG, Dresser GK, Kreeft JH, Munoz C, Freeman DJ, Bend JR.: Grapefruit-felodipine interaction: effect of unprocessed fruit and probable active ingredients. *Clin Pharmacol Ther.* (2000) 68:468-77
- 37) Dresser GK, Bailey DG, Carruthers SG.: Grapefruit juice-felodipine interaction in the elderly. *Clin Pharmacol Ther.* (2000) 68:28-34



- 38) Uno T, Ohkubo T, Sugawara K, Higashiyama A, Motomura S, Ishizaki T: Effects of grapefruit juice on the stereoselective disposition of nifedipine in humans: evidence for dominant presystemic elimination at the gut site. *Eur J Clin Pharmacol* (2000) 56:643-9
- 39) Sigusch H, Hippius M, Henschel L, Kaufmann K, Hoffmann A: Influence of grapefruit juice on the pharmacokinetics of a slow release nifedipine formulation. *Pharmazie* (1994) 49:522-4
- 40) Bailey DG, Arnold JM, Strong HA, Munoz C, Spence JD.: Effect of grapefruit juice and naringin on nisoldipine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* (1993) 54:589-94
- 41) Takanaga H, Ohnishi A, Murakami H, Matsuo H, Higuchi S, Urae A, Irie S, Furuie H, Matsukuma K, Kimura M, Kawano K, Orii Y, Tanaka T, Sawada Y: Relationship between time after intake of grapefruit juice and the effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of nisoldipine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* (2000) 67:201-14
- 42) Fuhr U, Maier Bruggemann A, Blume H, Muck W, Unger S, Kuhlmann J, Huschka C, Zaigler M, Rietbrock S, Staib AH: Grapefruit juice increases oral nimodipine bioavailability. *Int J Clin Pharmacol Ther* (1998) 36:126-32
- 43) Klotz U.: Interaction potential of lercanidipine, a new vasoselective dihydropyridine calcium antagonist. *Arzneimittelforschung.* (2002) 52:155-61
- 44) 矢島洋一、飯島肇、横山鍊藏: Ca拮抗薬塩酸エホニジピン(ランデル錠)の薬物動態に及ぼすグレープフルーツジュースの影響. *薬理と治療.* (2003) 31:579-88
- 45) Fuhr U, Muller Peltzer H, Kern R, Lopez Rojas P, Junemann M, Harder S, Staib AH: Effects of grapefruit juice and smoking on verapamil concentrations in steady state. *Eur J Clin Pharmacol* (2002) 58:45-53
- 46) Fuhr U, Harder S, Lopez-Rojas P, Muller-Peltzer H, Kern R, Staib H.: Increase of verapamil concentrations in steady state by coadministration of grapefruit juice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* (1994) 349: R134
- 47) Zaidenstein R, Dishy V, Gips M, Soback S, Cohen N, Weissgarten J, Blatt A, Golik A.: The effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of orally administered verapamil. *Eur J Clin Pharmacol.* (1998) 54:337-40
- 48) Sigusch H, Henschel L, Kraul H, Merkel U, Hoffmann A.: Lack of effect of grapefruit juice on

- diltiazem bioavailability in normal subjects. *Pharmazie*. (1994) 49:675-9
- 49) Christensen H, Asberg A, Holmboe AB, Berg KJ: Coadministration of grapefruit juice increases systemic exposure of diltiazem in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* (2002) 58:515-20
- 50) Schwartz JB.: Effects of amlodipine on steady-state digoxin concentrations and renal digoxin clearance. *J Cardiovasc Pharmacol*. (1988) 12:1-5
- 51) Rehnqvist N, Billing E, Moberg L, Lundman T, Olsson G.: Pharmacokinetics of felodipine and effect on digoxin plasma levels in patients with heart failure. *Drugs*. (1987) 34 Suppl 3:33-42
- 52) Dunselman PH, Scaf AH, Kuntze CE, Lie KI, Wesseling H.: Digoxin-felodipine interaction in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol*. (1988) 35:461-5
- 53) Lessem J, Bellineto A.: Interaction between digoxin and the calcium antagonists nicardipine and tiapamil. *Clin Ther*. (1983) 5:595-602
- 54) Debruyne D, Commeau P, Grollier G, Huret B, Scanu P, Moulin M.: Nicardipine does not significantly affect serum digoxin concentrations at the steady state of patients with congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Res*. (1989) 9:15-9
- 55) Kirch W, Hutt HJ, Dylewicz P, Graf KJ, Ohnhaus EE.: Dose-dependence of the nifedipine-digoxin interaction? *Clin Pharmacol Ther*. (1986) 39:35-9
- 56) Belz GG, Doering W, Munkes R, Matthews J.: Interaction between digoxin and calcium antagonists and antiarrhythmic drugs. *Clin Pharmacol Ther*. (1983) 33:410-7
- 57) Kirch W, Stenzel J, Dylewicz P, Hutt HJ, Santos SR, Ohnhaus EE.: Influence of nisoldipine on haemodynamic effects and plasma levels of digoxin. *Br J Clin Pharmacol*. (1986) 22:155-9
- 58) Abernethy DR, Schwartz JB.: Pharmacokinetics of calcium antagonists under development. *Clin Pharmacokinet*. (1988) 15:1-14
- 59) Rodin SM, Johnson BF, Wilson J, Ritchie P, Johnson J.: Comparative effects of verapamil and isradipine on steady-state digoxin kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. (1988) 43:668-72
- 60) Beudeker HJ, van der Velden JW, van der Aar EM.: Interaction profile and tolerability of barnidipine. *Int J Clin Pract Suppl*. (2000) 114:36-40
- 61) von Nieciecki A, Huber HJ, Stanislaus F.: Pharmacokinetics of

- nilvadipine. *J Cardiovasc Pharmacol.* (1992) 20 Suppl 6:S22-9
- 62) Kirch W, Logemann C, Heidemann H, Santos SR, Ohnhaus EE.: Nitrendipine/digoxin interaction. *J Cardiovasc Pharmacol.* (1987) 10 Suppl 10:S74-5
- 63) Pedersen KE, Thayssen P, Klitgaard NA, Christiansen BD, Nielsen-Kudsk F.: Influence of verapamil on the inotropism and pharmacokinetics of digoxin. *Eur J Clin Pharmacol.* (1983) 25:199-206
- 64) Rameis H, Magometschnigg D, Ganzinger U.: The diltiazem-digoxin interaction. *Clin Pharmacol Ther.* (1984) 36: 183-9
- 65) Elkayam U, Parikh K, Torkan B, Weber L, Cohen JL, Rahimtoola SH.: Effect of diltiazem on renal clearance and serum concentration of digoxin in patients with cardiac disease. *Am J Cardiol.* (1985) 55:1393-5
- 66) Yoshida A, Fujita M, Kurosawa N, Nioka M, Shichinohe T, Arakawa M, Fukuda R, Owada E, Ito K.: Effects of diltiazem on plasma level and urinary excretion of digoxin in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* (1984) 35:681-5
- 67) 平山武司、常田愛子、黒山政一、矢後和夫: HMG - CoA還元酵素阻害薬pravastatin sodium 後発医薬品の医薬品添付文書における薬物動態情報のあり方に関する研究 *医療薬学.* (2004) 30:770-6
- 68) 中村敏明、福岡美紀、萱野勇一郎、後藤伸之、脇屋義文、政田幹夫: 後発医薬品の生物学的同等性試験における試験間差 *医療薬学.* (2005) 31: 158-63
- 69) Neuvonen PJ, Kantola T, Kivisto KT.: Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther.* (1998) 63:332-41
- 70) Williams D, Feely J.: Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* (2002) 41:343-70
- 71) Arnadottir M, Eriksson LO, Thysell H, Karkas JD.: Plasma concentration profiles of simvastatin 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitory activity in kidney transplant recipients with and without ciclosporin. *Nephron.* (1993) 65:410-3
- 72) Campana C, Iacona I, Regazzi MB, Gavazzi A, Perani G, Raddato V, Montemartini C, Viganò M.: Efficacy and pharmacokinetics of simvastatin in heart transplant recipients. *Ann Pharmacother.* (1995) 29:235-9
- 73) Ichimaru N, Takahara S, Kokado Y,

- Wang JD, Hatori M, Kameoka H, Inoue T, Okuyama A.: Changes in lipid metabolism and effect of simvastatin in renal transplant recipients induced by cyclosporine or tacrolimus. *Atherosclerosis*. (2001) 158:417-23
- 74) Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ.: Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther.* (1998) 64:177-82
- 75) Kanathur N, Mathai MG, Byrd RP Jr, Fields CL, Roy TM.: Simvastatin-diltiazem drug interaction resulting in rhabdomyolysis and hepatitis. *Tenn Med.* (2001) 94:339-41
- 76) Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, Segal Y, Aberg JA, Blaschke T, Alston B, Fang F, Kosel B, Aweeka F.: Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS.* (2002) 16:569-77
- 77) Hsyu PH, Schultz-Smith MD, Lillibridge JH, Lewis RH, Kerr BM.: Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. *Antimicrob Agents Chemother.* (2001) 45:3445-50
- 78) Lee AJ, Maddix DS.: Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother.* (2001) 35:26-31
- 79) Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ.: Grapefruit juice-simvastatin interaction: effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* (1998) 64:477-83
- 80) Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ.: Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* (2000) 68:384-90
- 81) Lilja JJ, Neuvonen M, Neuvonen PJ.: Effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin. *Br J Clin Pharmacol.* (2004) 58:56-60
- 82) Todd PA, Goa KL.: Simvastatin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hypercholesterolaemia. *Drugs.* (1990) 40:583-607
- 83) Asberg A.: Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs.* (2003) 63:367-78

- 84) Hsiang B, Zhu Y, Wang Z, Wu Y, Sasseville V, Yang WP, Kirchgessner TG.: A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters. *J Biol Chem.* (1999) 274:37161-8
- 85) Shitara Y, Itoh T, Sato H, Li AP, Sugiyama Y.: Inhibition of transporter-mediated hepatic uptake as a mechanism for drug-drug interaction between cerivastatin and cyclosporin A. *J Pharmacol Exp Ther.* (2003) 304:610-6
- 86) Asberg A, Hartmann A, Fjeldsa E, Bergan S, Holdaas H.: Bilateral pharmacokinetic interaction between cyclosporine A and atorvastatin in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* (2001) 1:382-6
- 87) Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ.: Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* (1998) 64:58-65
- 88) Mazzu AL, Lasseter KC, Shamblen EC, Agarwal V, Lettieri J, Sundaresen P.: Itraconazole alters the pharmacokinetics of atorvastatin to a greater extent than either cerivastatin or pravastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, (2000) :68,391-400
- 89) Siedlik PH, Olson SC, Yang BB, Stern RH.: Erythromycin coadministration increases plasma atorvastatin concentrations. *J Clin Pharmacol.* (1999) 39:501-4
- 90) Amsden GW, Kuye O, Wei GC.: A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* (2002) 42:444-9
- 91) Fukazawa I, Uchida N, Uchida E, Yasuhara H.: Effects of grapefruit juice on pharmacokinetics of atorvastatin and pravastatin in Japanese. *Br J Clin Pharmacol.* (2004) 57:448-55
- 92) Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ.: Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clin Pharmacol Ther.* (1999) 66:118-27
- 93) Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD.: Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* (1998) 46:101-10
- 94) Lin JH, Yamazaki M.: Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* (2003) 42:59-98
- 95) Wang E, Casciano CN, Clement RP, Johnson WW.: HMG-CoA

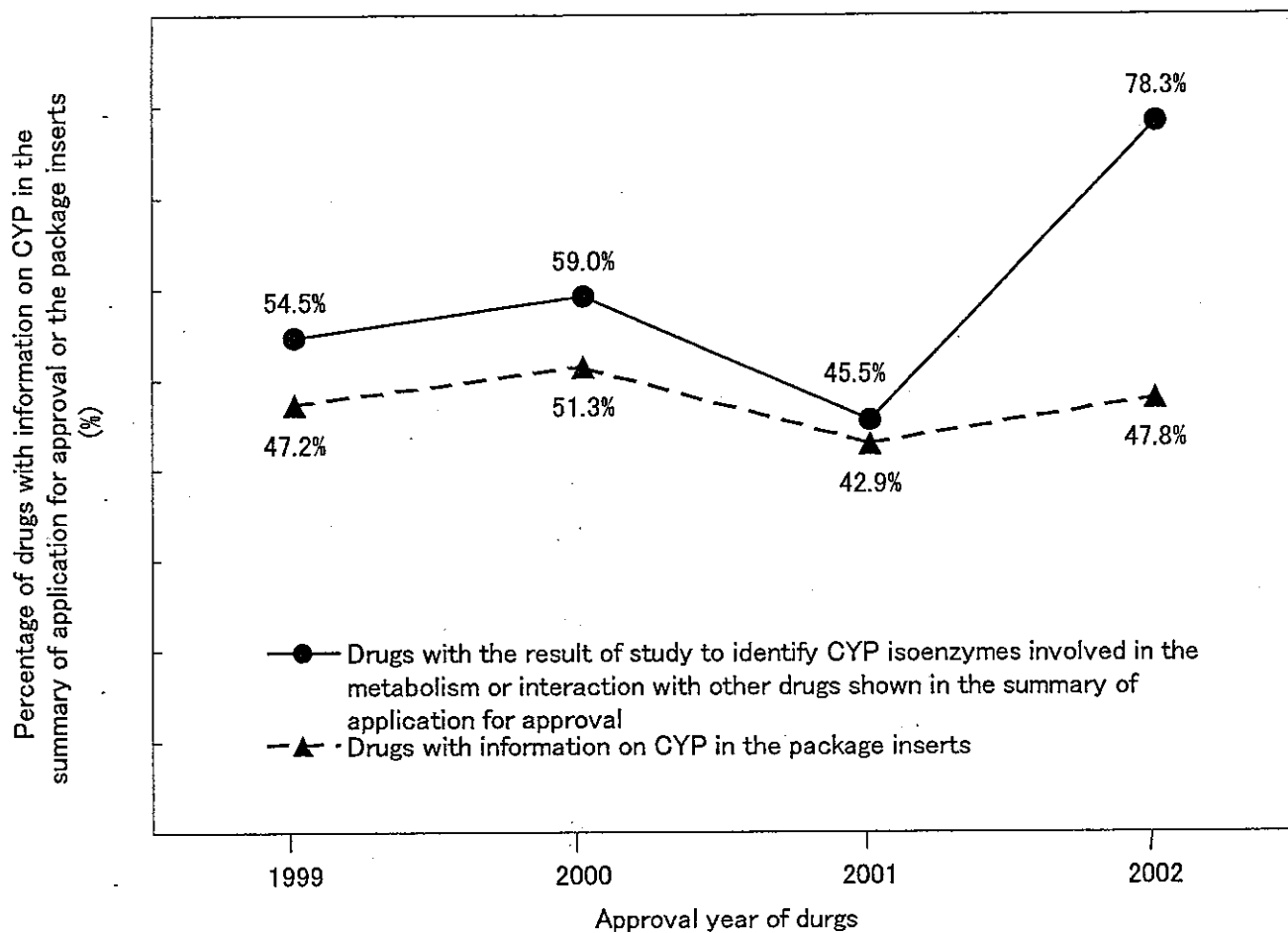
- reductase inhibitors (statins) characterized as direct inhibitors of P-glycoprotein. *Pharm Res.* (2001) 18:800-6
- 96) Sakaeda T, Takara K, Kakumoto M, Ohmoto N, Nakamura T, Iwaki K, Tanigawara Y, Okumura K.: Simvastatin and lovastatin, but not pravastatin, interact with MDR1. *J Pharm Pharmacol.* (2002) 54:419-23
- 97) Kivisto KT, Kantola T, Neuvonen PJ.: Different effects of itraconazole on the pharmacokinetics of fluvastatin and lovastatin. *Br J Clin Pharmacol.*, (1998) 46: 49-53
- 98) Scripture CD, Pieper JA.: Clinical pharmacokinetics of fluvastatin. *Clin Pharmacokinet.* (2001) 40:263-81
- 99) Goldberg R, Roth D.: Evaluation of fluvastatin in the treatment of hypercholesterolemia in renal transplant recipients taking cyclosporine. *Transplantation.* (1996) 62:1559-64
- 100) Park JW, Siekmeier R, Lattke P, Merz M, Mix C, Schuler S, Jaross W.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluvastatin in heart transplant recipients taking cyclosporine A. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* (2001) 6:351-61
- 101) Kantola T, Backman JT, Niemi M, Kivisto KT, Neuvonen PJ.: Effect of fluconazole on plasma fluvastatin and pravastatin concentrations. *Eur J Clin Pharmacol.* (2000) 56:225-9
- 102) Deslypere JP.: Clinical implications of the biopharmaceutical properties of fluvastatin. *Am J Cardiol.* (1994) 73:12D-17D
- 103) Smith HT, Jokubaitis LA, Troendle AJ, Hwang DS, Robinson WT.: Pharmacokinetics of fluvastatin and specific drug interactions. *Am J Hypertens.* (1993) 6(11 Pt 2): 375S-382S
- 104) Olbricht C, Wanner C, Eisenhauer T, Kliem V, Doll R, Boddaert M, O'Grady P, Krekler M, Mangold B, Christians U.: Accumulation of lovastatin, but not pravastatin, in the blood of cyclosporine-treated kidney graft patients after multiple doses. *Clin Pharmacol Ther.* (1997) 62:311-21
- 105) Park JW, Siekmeier R, Merz M, Krell B, Harder S, Marz W, Seidel D, Schuler S, Gross W.: Pharmacokinetics of pravastatin in heart-transplant patients taking cyclosporin A. *Int J Clin Pharmacol Ther.* (2002) 40:439-50
- 106) Regazzi MB, Iacona I, Campana C, Gavazzi A, Viganò M, Perani G.: Clinical efficacy and pharmacokinetics of HMG-CoA reductase inhibitors in heart transplant patients treated with

- cyclosporin A. *Transplant Proc.* (1994) 26:2644-5
- 107) Azie NE, Brater DC, Becker PA, Jones DR, Hall SD.: The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther.* (1998) 64:369-77
- 108) 蓮沼智子、中村正彦、矢地孝、有沢紀子、福島邦昭、飯島肇、齋藤康: 新規HMG-CoA還元酵素阻害薬ピタバスタチン(NK-104)の薬物間相互作用 シクロスポリンのピタバスタチン血漿中濃度に及ぼす影響 *臨床医薬.* (2003) 19:381-9
- 109) 山崎裕之、藤野秀樹、金澤瑞穂、玉木太郎、佐藤文泰、鈴木幹夫、北原真樹.: 新規HMG-CoA還元酵素阻害薬ピタバスタチン(リパロ錠)の薬理及び薬物動態的特徴と臨床効果 *日本薬理学雑誌.* (2004) 123:349-61
- 110) Katoh M, Nakajima M, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T.: Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by 1,4-dihydropyridine calcium antagonists: prediction of in vivo drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol.* (2000) 55:843-52
- 111) Katoh M, Nakajima M, Yamazaki H, Yokoi T.: Inhibitory potencies of 1,4-dihydropyridine calcium antagonists to P-glycoprotein-mediated transport: comparison with the effects on CYP3A4. *Pharm Res.* (2000) 17:1189-97
- 112) Kakumoto M, Takara K, Sakaeda T, Tanigawara Y, Kita T, Okumura K.: MDR1-mediated interaction of digoxin with antiarrhythmic or antianginal drugs. *Biol Pharm Bull.* (2002) 25:1604-7
- 113) Takara K, Kakumoto M, Tanigawara Y, Funakoshi J, Sakaeda T, Okumura K.: Interaction of digoxin with antihypertensive drugs via MDR1. *Life Sci.* (2002) 70:1491-500
- 114) 医薬品の臨床薬物動態試験について 平成13年6月1日医薬審発第796号 (2001)
- 115) 薬物相互作用の検討方法について 平成13年6月4日医薬審発第813号 (2001)
- 116) 山田安彦、澤田康文、伊賀立二.: 医療用医薬品添付文書における「薬物間相互作用」欄の問題点と解決策 *月刊薬事.* (1996) 38: 803-10
- 117) 西島英利: 併用禁忌データベースの公開について *日本医師会雑誌.* (2002) 128: 460-1
- 118) 木津純子、新井あゆみ、野出忍、牧村吏恵、松下智子、脇祐子、宮崎智雄、巨勢典子、堀誠治: 医薬品添付文書等における相互作用情報 ニューキノロン系抗菌薬と非ステロイド性抗炎症薬の相互作用を中心として *医薬品情報学.* (2003) 5: A26
- 119) Thompson PD, Clarkson P, Karas RH.: Statin-associated myopathy. *JAMA.* (2003) 289:1681-90
- 120) Psaty BM, Furberg CD, Ray WA,

- Weiss NS.: Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis. *JAMA.* (2004) 292:2622-31
- 121) Davidson MH.: Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and post-approval surveillance. *Expert Opin Drug Saf.* (2004) 3:547-57



Fig. 1 承認申請時における CYP 分子種の特定を目的とした試験の実施状況



For drugs with new active ingredients approved from September 1999 to 2002, the summaries of application for approval were searched for studies to identify CYP isoenzymes involving in the metabolism and interaction with other drugs. The number of drugs, on which the study was conducted at application for approval, was counted by the approval year, and the percentage to all drugs approved each year was calculated.

Table 1. Basic information of the Ca antagonists available in the three countries.

	JAPAN			USA			UK		
	Dose (mg/day)	Year of Approval	Responsible enzymes	Dose (mg/day)	Year of Approval	Responsible enzymes	Dose (mg/day)	Year of Approval	Responsible enzymes
<b>Dihydropyridines</b>									
Amlodipine	2.5-5mg	1993	P450	5-10 mg	1992	Hepatic metabolism	5-10 mg	1995	Extensively metabolised by the liver
Felodipine	5-10 mg	1994	Intestinal P450, CYP3A4	2.5-10 mg	1991	CYP3A4	5-10 mg	2002	CYP3A4
Nicardipine	40-80 mg	1981	P450	60-120 mg	1988	Extensively metabolized by the liver	60-90 mg	1998	Extensively metabolised by the liver
Nifedipine	20- 60mg	1976	Hepatic P450	30-60 mg	1981	CYP3A4	20-90 mg	1977	CYP3A4
Nisoldipine	5-10 mg	1990	CYP3A4	20-40 mg	1995	P450	10-40 mg	1998	P450
Isradipine				5-20 mg	1990	CYP3A4	5-10 mg	1997	P450
Nimodipine		--		60 mg every 4 hours for 21 days <sup>a)</sup>	1988	P450	60 mg every 4 hours for 21 days <sup>a)</sup>	1989	CYP3A4 in the intestinal mucosa and the liver
Lacidipine							2-4 mg	1993	Hepatic metabolism
Lercanidipine							10-20mg	1996	CYP3A4
Aranidipine	5-20 mg	1996	CYP3A4						
Azelnidipine	8-16 mg	2003	CYP3A4						
Barnidipine	10-15 mg	1992	CYP3A4						
Benidipine	2-8mg	1991	Hepatic microsomes						
Cilnidipine	5-10mg	1995	CYP3A4, partially CYP2C19						
Efonidipine	20-40 mg	1994	P450						
Manidipine	10-20mg	1990	Hepatic CYP3A4						
Nilvadipine	4-8 mg	1989	CYP3A4						
Nitrendipine	5-10mg	1990	CYP3A4						
<b>Others</b>									
Verapamil	40-80 mg	1965	CYP3A4	180-480mg	1982	CYP3A4	120-480 mg	2002	--
Diltiazem	90-200 mg	1974	P450	120-540 mg	1982	P450	180-400 mg	1993	--

--: Not available

a) subarachnoid hemorrhage

Table 2. Pharmacokinetic information on CYP inhibitor -Ca antagonist interactions and the description in the package insert.

	Literature Information			Japan		USA		UK	
	Interaction with CYP inhibitors	AUC	Cmax	Adverse effects/pharmacodynamics	Reference	Section of statement	Quantitative data	Section of statement	Quantitative data
<b>Dihydropyridines</b>									
Amlodipine	Erythromycin	--	--	--		None	None	Interaction	No interaction <sup>a)</sup>
	Itraconazole	No effect	No effect		(1) <sup>b)</sup>	None	None	None	None
	Cimetidine	2.5 fold	2.3 fold	Palpitations, flushing, ankle edema	(2) (3)	Precautions	Special Studies	Special studies	No effect
Felodipine	Erythromycin	6.3 fold	7.8 fold	Increased heart rate, lower blood pressure	(4) (5)	Precautions	Precautions	Interaction	--
	Itraconazole	1.5 fold	1.5-1.6 fold		(6) (7)	Precautions	Precautions	Interaction	1.5 fold (AUC and Cmax) <sup>c)</sup>
	Cimetidine	--	--			None	None	None	--
Nicardipine	Erythromycin	--	--			None	None	None	--
	Itraconazole	--	--			None	None	None	--
	Cimetidine	--	--			Precautions	Precautions	Interaction	--
Nifedipine	Erythromycin	4.4 fold (trough level)	--	Peripheral edema	(8)	Precautions <sup>d)</sup>	None	Interaction	-- <sup>e)</sup>
	Itraconazole	1.6-2.3 fold	1.6-2.3 fold	Enhanced effect, increased HR	(9)-(14)	Precautions	Precautions	Interaction	-- <sup>f)</sup>
	Cimetidine	1.3 fold	1.5 fold	Not altered	(15) (16)	Precautions	Precautions	Interaction	--
Nisoldipine	Erythromycin	--	--			None	None	None	--
	Itraconazole	--	--			None	None	Contraindications	--
	Cimetidine	1.3 fold	1.5 fold	Not altered	(15) (16)	Precautions	Precautions	Interaction	--
Isradipine	Erythromycin	--	--			None	None	Not designated	Drugs alter activity of P450
	Itraconazole	--	--			NA	None	Not designated	Drugs alter activity of P450
	Cimetidine	--	--			Precautions	Precautions	Interaction	1.5 fold (BA)
Nimodipine	Erythromycin	--	--			None	None	Interaction	--
	Itraconazole	--	--			NA	None	Interaction	--
	Cimetidine	1.8 fold	1.5 fold	No effect on PD	(17) (18)	Precautions	Precautions	Interaction	--
Lacidipine	Erythromycin	--	--			NA	NA	Interaction	--
	Itraconazole	--	--			NA	NA	None	--
	Cimetidine	--	--			NA	NA	None	--

Drug	Drug	Effect	Reference	Precautions	NA	Contraindications	Contraindications
Lercanidipine	Erythromycin	--			NA		Contraindications d)
	Itraconazole	--			NA		Contraindications d)
	Cimetidine	No effect	(19) d)				Interaction No significant modification in plasma level
Aranidipine	Erythromycin	--		Precautions	-- d)		NA
	Itraconazole	--		Precautions	-- d)		
	Cimetidine	--		Precautions	--		
Azelmidipine	Erythromycin	--		Precautions k)	--		NA
	Itraconazole	--		Contraindications d)	AUC: 2.8 fold		
	Cimetidine	--		Precautions	--		
Barnidipine	Erythromycin	--		Precautions k)	--		NA
	Itraconazole	--		Precautions d)	--		
	Cimetidine	--		Precautions	--		
Benidipine	Erythromycin	--		None	--		NA
	Itraconazole	--		None	-- d)		
	Cimetidine	--		None	--		
Clindipine	Erythromycin	--		None	--		NA
	Itraconazole	--		Precautions d)	--		
	Cimetidine	--		Precautions	-- e) m)		
Efonidipine	Erythromycin	--		None	--		NA
	Itraconazole	--		None	--		
	Cimetidine	--		Precautions	-- m)		
Manidipine	Erythromycin	--		None	--		NA
	Itraconazole	--		None	-- d)		
	Cimetidine	--		Precautions	--		
Nilvadipine	Erythromycin	--		None	--		NA
	Itraconazole	--		Precautions	-- n)		
	Cimetidine	--		Precautions	-- n)		
Nitrendipine	Erythromycin	--		None	--		NA
	Itraconazole	--		None	--		
	Cimetidine	1.1-2.4 fold	(20) (21)	Precautions	-- d)		
		1.1-2.1 fold	No effect on PD, ADR				
Others							
Verapamil	Erythromycin	--		None			None
	Itraconazole	--		Precautions	--		Clinically significant interactions have been reported
	Cimetidine	No effect-1.4 fold	(22) (26)	None			Cytochrome inhibitors
		No effect-1.4 fold	No effect-1.4 fold increased effect	Precautions			clearance of verapamil was either reduced or unchanged
Diltiazem	Erythromycin	--		None			None
	Itraconazole	1.5 fold		None			None
	Cimetidine	1.6 fold	(27)	Precautions	--		AUC: 1.53 fold, Cmax: 1.58 fold
							Interaction