

–: No data
NA: Not available

- a): As antibiotics - not stated.
b): Cited company data (not published).
c): No formal in vivo interaction studies have been performed.
d): As azole antifungals – stated.
e): Also described the decrease in hepatic blood flow and increased gastric pH, leading to increased absorption.
f): Antihypertensive effect may be potentiated.
g): As strong inhibitors of CYP3A4 stated in interaction section.
h): Provided ketoconazole data (15 fold in AUC, 8 fold in C_{max} for S-lercanidipine).
i): A review cited product information.
j): Package insert stated that "these drugs increased blood concentration of other Ca blocker such as felodipine".
k): As macrolide antibiotics –stated.
l): Also listed increased gastric pH, leading to increased absorption.
m): Package insert stated that "cimetidine enhanced the effect of nifedipine".
n): Stated that "may increase the drug effect, but there is no case report".
o): As H2 antagonist – not stated.
- [1]. Abernethy DR. The pharmacokinetic profile of amlodipine. *Am Heart J*. 1989; 118:1100-3
[2]. Bailey DG, Bend JR, Arnold JM, et al 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. *Drugs*. 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, et al The influence of cimetidine and spiro lactone on the pharmacokinetics and haemodynamics effects of felodipine in healthy subjects. *Acta Pharmacol Toxicol*. 1988; 59(suppl 1986): 5; 98
[7]. Edgar B, Lundborg P, Regardh CG. Clinical pharmacokinetics of felodipine. A summary. *Drugs*. 34 Suppl 1987; 3:16-27
[8]. Taylor SA, Gupta AK, Walker SE, et al Peripheral edema due to nifedipine-itraconazole interaction: a case report. *Arch Dermatol*. 1996; 132:350-2
[9]. Smith SR, Kendall MJ, Lobo J, et al 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, et al 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, et al The influence of two histamine H2-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, et al Factors affecting the pharmacokinetics of nifedipine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987; 32:351-5
[13]. Khan A, Langley SJ, Mullins FG, et al 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, et al 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, et al Pharmacokinetics and hemodynamic effects of nisoldipine and its interaction with cimetidine. *Clin Pharmacol Ther*. 1988; 43:332-41
[17]. Muck W, Wiegand W, Seiberling M, et al Influence of the H2-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]. Barchiesi M, Doffini E, Farina P. Clinical pharmacokinetics of lercanidipine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 29 (suppl 2) 1997; :S1
[20]. Kirch W, Hutt HJ, Heidemann H, et al Drug interactions with nitrendipine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 6 Suppl 1984; 7:S982-5
[21]. Soons PA, Vogels BA, Roosemalen MC, et al 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 sulphhydrylase and cimetidine. *Br J Clin Pharmacol*. 1985; 19:385-91
[23]. Smith MS, Benyunes MC, Bjornsson TD, et al Influence of cimetidine on verapamil kinetics and dynamics. *Clin Pharmacol Ther*. 1984; 36:551-4
[24]. Abernethy DR, Schwartz JB, Todd EL. Lack of interaction between verapamil and cimetidine. *Clin Pharmacol Ther*. 1985; 38:342-9
[25]. Lol CM, Rollins DE, Dukes GE, et al Effect of cimetidine on verapamil disposition. *Clin Pharmacol Ther*. 1985; 37:654-7
[26]. Mikus G, Eichelbaum M, Fischer C, et al Interaction of verapamil and cimetidine: stereochemical aspects of drug metabolism, drug disposition and drug action. *J Pharmacol Exp Ther*. 1990; 253:1042-6
[27]. Winship LC, McKenney JM, Wright JT Jr, et al The effect of ranitidine and cimetidine on single-dose diltiazem pharmacokinetics. *Pharmacotherapy*. 1985; 5:16-9

Table 3. Pharmacokinetic information on grapefruit juice-Ca antagonist interactions and the description in the package insert.

	Literature Information				Japan		USA		UK	
	AUC	Cmax	Adverse effects/pharmacodynamics	Reference	Section of statement	Quantitative data	Section of statement	Quantitative data	Section of statement	Quantitative data
Dihydropyridine										
Amlodipine	1.1-1.2 fold	1.1-1.2 fold	No significant differences in BP and HR	(1) (2)	None		Special Studies	No significant effect	Special Studies	No significant effect
Felodipine	1.7-3.3 fold	2.4-4.0 fold	Diastolic blood pressure lower, and heart rate higher	(3) -(11)	Precautions	--	Precautions	More than 2 fold increase in AUC and Cmax	Interaction	--
Nicardipine	1.6 fold	--	Higher heart rates	(12)	Precautions	--	None		interaction	--
Nifedipine	2.0 fold	1.9 fold	--	(13)	Precautions	--	Precautions	2 fold increase in AUC and Cmax	Posology	-- a)
Nisoldipine	2.0-4.1 fold	4.1-4.9 fold	Decreased systolic and diastolic blood pressure	(14) (15)	Precautions	-- b)	Precautions	AUC: 2 fold (up to 5 fold). Cmax: 3 fold (up to 7 fold)	Posology	-- e)
Isradipine	--	--	--	--	--	NA	--	NA	interaction	--
Nimodipine	1.5 fold	1.2 fold	More pronounced hemodynamic response	(16)	--	NA	--	NA	interaction	--
Lacidipine	--	--	--	--	--	NA	--	NA	interaction	--
Lercanidipine	--	--	Pronounced antihypertensive effect d)	(17)	--	NA	--	NA	Contraindications	--
Aranidipine	--	--	--	--	Precautions	-- e)	--	NA	--	NA
Azelnidipine	--	--	--	--	Precautions	AUC: 3.3 fold, Cmax: 2.5 fold f)	--	NA	--	NA
Bamidipine	--	--	--	--	Precautions	--	--	NA	--	NA
Benidipine	--	--	--	--	Precautions	--	--	NA	--	NA
Cilnidipine	--	--	--	--	Precautions	-- g)	--	NA	--	NA
Efonidipine	1.7 fold	1.5 fold	No difference in BP, HR and ADR	(18) h)	Precautions	AUC: 1.7 fold, Cmax: 1.5 fold	--	NA	--	NA
Manidipine	--	--	--	--	Precautions	--	--	NA	--	NA
Nivadipine	--	--	--	--	Precautions	-- i)	--	NA	--	NA
Nitrendipine	2.3 fold	2.1 fold	No significant effect	(19)	Precautions	--	--	NA	--	NA
Others										
Verapamil	no effect-1.5 fold	no effect-1.6 fold	Prolongation of PR	(20)-(22)	Precautions	--	Precautions	--	Contraindications	--
Diltiazem	No-effect-1.2 fold	No effect-1.2 fold	No significant differences	(23) (24)	None	--	None	--	None	--

--: No data
NA: Not available

- a): Effect may last for at least three days after the last ingestion of grapefruit juice.
b): Start therapy after 4 days of cessation of regular grapefruit juice intake.
c): May potentiate the drug effects during the first 6-8 hours.
d): Cited product information.
e): Package insert stated that "grapefruit juice increased blood concentration of other Ca blocker such as nifedipine".
f): In house data
g): Package insert cited in house data without quantitative information.
h): Literature written in Japanese, and not cited in MEDLINE.
i): Stated that "may increase the drug effect, but there is no case report."

- [1]. Vincent J, Harris SI, Foulds G, et al Lack of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. Br J Clin Pharmacol. 2000;50:455-63
[2]. 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
[3]. Bailey DG, Arnold JM, Bend JR, et al Grapefruit juice-felodipine interaction: reproducibility and characterization with the extended release drug formulation. Br J Clin Pharmacol. 1995;40:135-40

- [4]. Bailey DG, Arnold JM, Munoz C ,et al Grapefruit juice--felodipine interaction: mechanism, predictability, and effect of naringin. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;53:637-42
- [5]. Bailey DG, Spence JD, Munoz C ,et al Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet.* 1991; 2;337:268-9
- [6]. Lundahl J, Regardh CG, Edgar B ,et al 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
- [7]. Lundahl JU, Regardh CG, Edgar B ,et al The interaction effect of grapefruit juice is maximal after the first glass. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998; 54:75-81
- [8]. Edgar B, Bailey D, Bergstrand R ,et al 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
- [9]. Bailey DG, Dresser GK, Kreeft JH ,et al Grapefruit-felodipine interaction: effect of unprocessed fruit and probable active ingredients. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68:468-77
- [10]. Dresser GK, Bailey DG, Carruthers SG. Grapefruit juice--felodipine interaction in the elderly. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68:28-34
- [11]. Bailey DG, Bend JR, Arnold JM ,et al Erythromycin-felodipine interaction: magnitude, mechanism, and comparison with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther.* 1996; 60:25-33
- [12]. Uno T, Ohkubo T, Sugawara K ,et al 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
- [13]. Sigusch H, Hippius M, Henschel L ,et al Influence of grapefruit juice on the pharmacokinetics of a slow release nifedipine formulation. *Pharmazie* 1994; 49:522-4
- [14]. Bailey DG, Arnold JM, Strong HA ,et al Effect of grapefruit juice and naringin on nisoldipine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54:589-94
- [15]. Takanaga H, Ohnishi A, Murakami H ,et al 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
- [16]. Fuhr U, Maier Bruggemann A, Blume H ,et al Grapefruit juice increases oral nimodipine bioavailability. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36:126-32
- [17]. Klotz U. Interaction potential of lercanidipine, a new vasoselective dihydropyridine calcium antagonist. *Arzneimittelforschung.* 2002; 52:155-61
- [18]. 矢島洋一、飯島肇、横山鎌蔵 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
- [19]. Soons PA, Vogels BA, Roosemalen MC ,et al Grapefruit juice and cimetidine inhibit stereoselective metabolism of nitrendipine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50:394-403
- [20]. Fuhr U, Muller Peltzer H, Kern R ,et al Effects of grapefruit juice and smoking on verapamil concentrations in steady state. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58:45-53
- [21]. Zaidenstein R, Dishy V, Gips M ,et al The effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of orally administered verapamil. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54:337-40
- [22]. Fuhr U, Harder S, Lopez-Rojas P ,et al Increase of verapamil concentrations in steady state by coadministration of grapefruit juice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1994; 349: R134
- [23]. Sigusch H, Henschel L, Kraul H ,et al Lack of effect of grapefruit juice on diltiazem bioavailability in normal subjects. *Pharmazie.* 1994;49:675-9
- [24]. Christensen H, Asberg A, Holmboe AB ,et al Coadministration of grapefruit juice increases systemic exposure of diltiazem in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58:515-20

Table 4. Pharmacokinetic information on digoxin-Ca antagonist interactions and the description in the package insert.

	Literature Information: Change in digoxin			Japan		USA		UK	
	PK	PD	Reference	Section of statement	Quantitative data	Section of statement	Quantitative data	Section of statement	Quantitative data
Dihydropyridine									
Amlodipine	Not significant (Css)	No change	(1)	None		Special studies	Did not change serum digoxin levels or digoxin renal clearance	Special studies	Did not change serum digoxin levels or renal clearance
Felodipine	Unchanged (trough, 6 h), tend to increase (plasma), 1.2-1.5 fold (Cmax), 1.4 fold (AUC)	No change	(2)-(4)	Precautions	-	Precautions	The PK of digoxin was not significantly altered.	Interaction	No dosage adjustment is required
Nicardipine	1.07 fold (AUC) ^{a)} , 1.15 fold (plasma)	-	(5) (6)	Precautions	-	Precautions	Usually not alter the plasma digoxin	Interaction	-
Nifedipine	1.15 fold (AUC), 1.45 fold (plasma)	-	(7) (8)	Precautions	-	Precautions	- b)	Interaction	-
Nisoldipine	1.15 fold (trough), no effect (Css)	Systolic time intervals were significantly altered	(9) (10)	Precautions	-	Precautions	No significant interactions were found	Interaction	No interaction has been observed
Isradipine	No effect (AUC, Css), 1.3 fold (Cmax)		(11)	NA		Precautions	Did not affect clearance of digoxin	Interaction	Not modified
Nimodipine	No PK/PD interaction		(12)	NA		None		None	
Lacidipine	-			NA			NA	Interaction	No specific pharmacodynamic interaction
Lercanidipine	No effect ^{c)}		(13)	NA			NA	Interaction	AUC: no effect, Cmax: 1.33 fold
Aranidipine	-			Precautions	-		NA		NA
Azelidipine	-			Precautions	AUC: 1.3 fold, Cmax: 1.5 fold		NA		NA
Bamidipine	No effect (Css)	-	(14)	Precautions	-		NA		NA
Benidipine	-			Precautions	-		NA		NA
Cilnidipine	-			Precautions	- ^{d)}		NA		NA
Efonidipine	-			None			NA		NA
Manidipine	-			Precautions	- ^{d)}		NA		NA
Nitradipine	No effect (plasma)		(15)	None			NA		NA
Nitrendipine	1.2 fold (AUC), 2.9 fold (plasma)	Adverse effect	(16) (17)	Precautions	-		NA		NA
Others									
Verapamil	1.5 fold (AUC), 1.4-1.8 fold (Css), 1.4 fold (Cmax), 1.7 fold (plasma)	Enhanced effect	(9) (11) (18)	Precautions	-	Precautions	1.5-1.75 fold	Interaction	-
Diltiazem	1.2 fold (AUC), no effect (AUC, Cmax, serum)	-	(19)-(21)	Precautions	-	Warning	Study 1: 1.2 fold (24 healthy male subjects) Study 2: no increase (12 patients, serum level)	Interaction	Small increases (serum level)

-: No data

NA: Not available

a): Not significant.

b): Isolated reports of patients with elevated digoxin levels.

c): A review cited in house data.

d): Package insert stated that "nifedipine increased plasma digoxin concentration."

- [1]. Schwartz JB. Effects of amlodipine on steady-state digoxin concentrations and renal digoxin clearance. J Cardiovasc Pharmacol. 1988; 12:1-5
- [2]. Edgar B, Lundborg P, Regardh CG. Clinical pharmacokinetics of felodipine. A summary. Drugs. 34 Suppl 1987; 3:16-27
- [3]. Rehnqvist N, Billing E, Moberg L, et al Pharmacokinetics of felodipine and effect on digoxin plasma levels in patients with heart failure. Drugs. 34 Suppl 1987; 3:33-42
- [4]. Dunselman PH, Scaf AH, Kuntze CE, et al Digoxin-felodipine interaction in patients with congestive heart failure. Eur J Clin Pharmacol. 1988; 35:461-5
- [5]. Debruyne D, Commeau P, Grollier G, et al 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
- [6]. Lessem J, Bellineto A. Interaction between digoxin and the calcium antagonists nicardipine and tiapamil. Clin Ther. 1983; 5:595-602
- [7]. Kirch W, Hutt HJ, Dylewicz P, et al Dose-dependence of the nifedipine-digoxin interaction? Clin Pharmacol Ther. 1986; 39: 35-9
- [8]. Belz GG, Doering W, Munkes R, et al Interaction between digoxin and calcium antagonists and antiarrhythmic drugs. Clin

- Pharmacol Ther. 1983; 33:410-7
- [9]. Kirch W, Stenzel J, Dylewicz P, et al Influence of nisoldipine on haemodynamic effects and plasma levels of digoxin. *Br J Clin Pharmacol.* 1986; 22:155-9
- [10]. Abernethy DR, Schwartz JB. Pharmacokinetics of calcium antagonists under development. *Clin Pharmacokinet.* 1988; 15:1-14
- [11]. Rodin SM, Johnson BF, Wilson J, et al Comparative effects of verapamil and isradipine on steady-state digoxin kinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1988; 43: 668-72
- [12]. Muck W, Ahr G, Kuhlmann J. Nimodipine. Potential for drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging.* 1995; 6:229-42
- [13]. Barchielli M, Dolfini E, Farina P. Clinical pharmacokinetics of lercanidipine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 29 (suppl 2) 1997; :S1
- [14]. Beudeker HJ, van der Velden JW, van der Aar EM. Interaction profile and tolerability of barnidipine. *Int J Clin Pract Suppl.* 2000 2000; Nov;:36-40
- [15]. von Nieciecki A, Huber HJ, Stanislaus F. Pharmacokinetics of nilvadipine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 20 Suppl 1992; 6:S22-9
- [16]. Kirch W, Logemann C, Heidemann H, et al Nitrendipine/digoxin interaction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 10 Suppl 1987; 10:S74-5
- [17]. Kirch W, Hutt HJ, Heidemann H, et al Drug interactions with nitrendipine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 6 Suppl 1984; 7:S982-5
- [18]. Pedersen KE, Thayssen P, Klitgaard NA, et al Influence of verapamil on the inotropism and pharmacokinetics of digoxin. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983; 25:199-206
- [19]. Rameis H, Magometschnigg D, Ganzinger U. The diltiazem-digoxin interaction. *Clin Pharmacol Ther.* 1984; 36: 183-9
- [20]. Elkayam U, Parikh K, Torkan B, et al Effect of diltiazem on renal clearance and serum concentration of digoxin in patients with cardiac disease. *Am J Cardiol.* 1985; 55:1393-5
- [21]. Yoshida A, Fujita M, Kurosawa N, et al Effects of diltiazem on plasma level and urinary excretion of digoxin in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1984; 35:681-5

医療従事者に対するアンケート調査 (Fig 2-25)

Fig. 2 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)

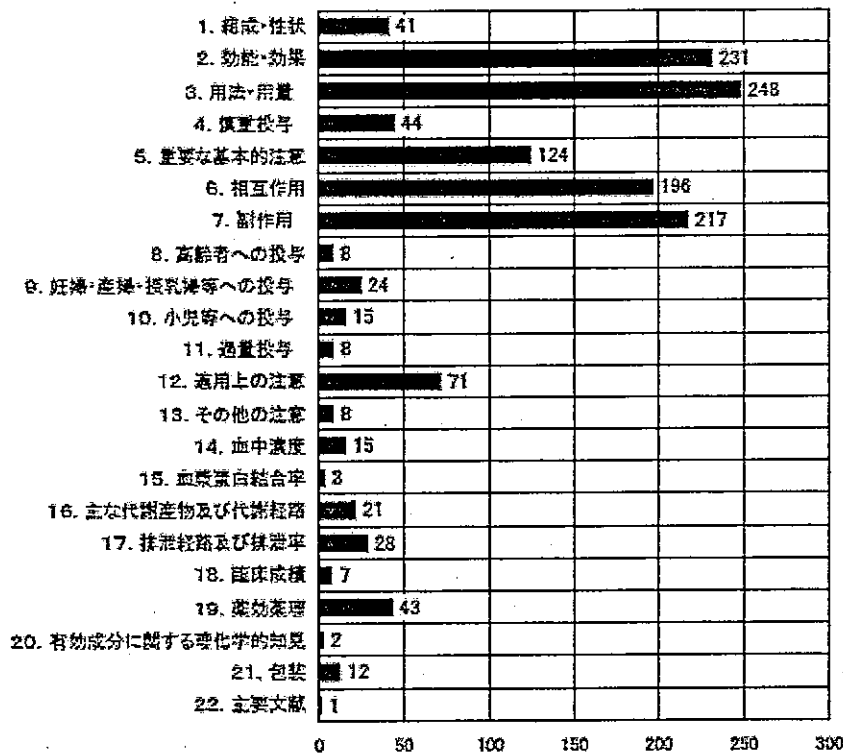


Fig. 3 添付文書情報は主としてどのように入手・管理していますか

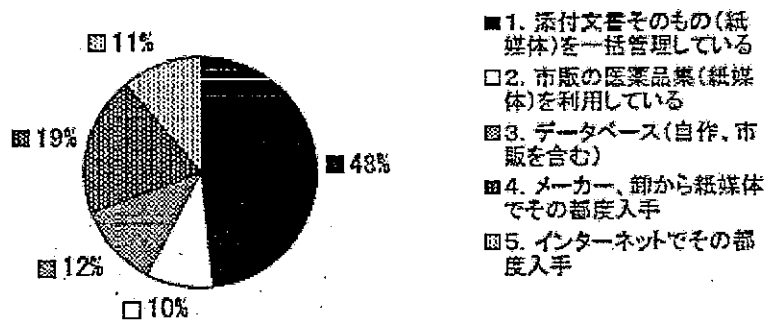


Fig. 4 インタビューフォームの情報は主にどのように入手していますか

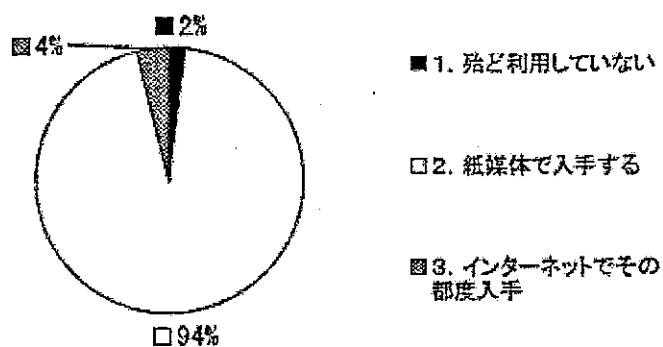


Fig. 5 使用上の注意の改訂時の変更理由及び根拠の記載の必要性

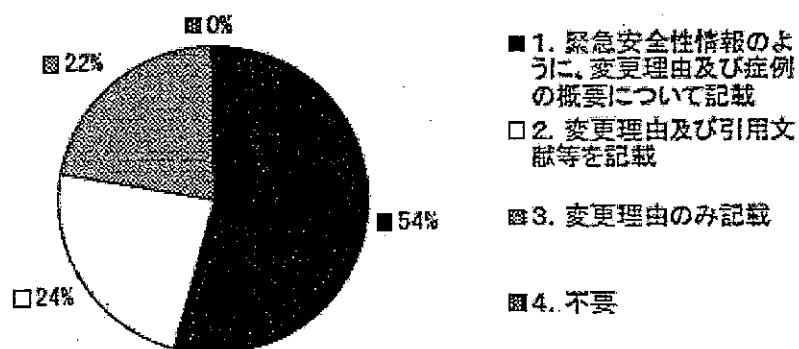


Fig. 6 現状の添付文書の相互作用欄に使用されている一覧表形式は使いやすいですか

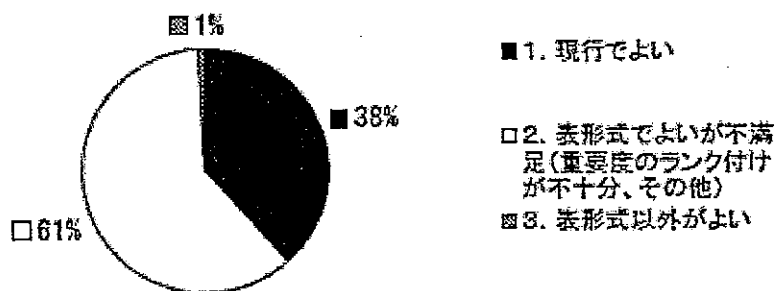


Fig. 7 添付文書の相互作用欄の記載順序について

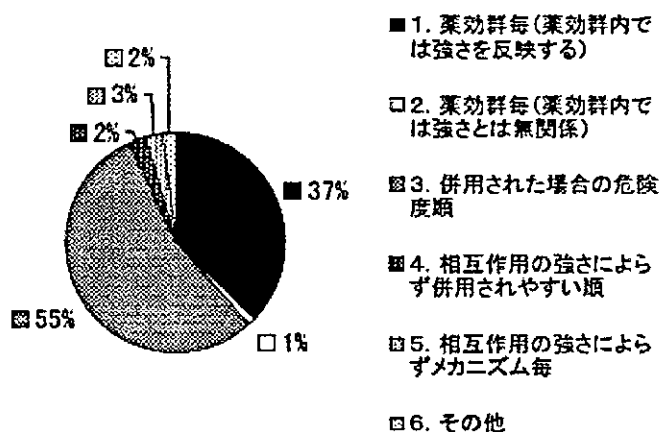


Fig. 8 クラスエフェクトと考えられる相互作用の記載方法について

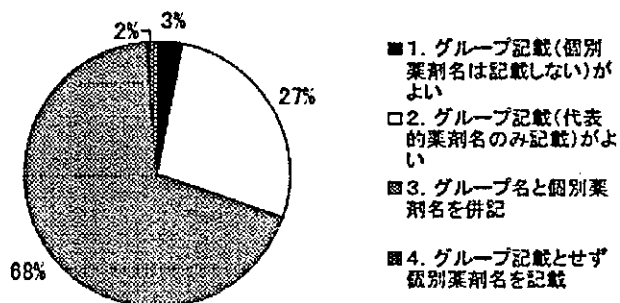


Fig. 9 臨床における有害事象の発生の十分な情報はないが、健常人の薬物動態試験で変動が大きい場合

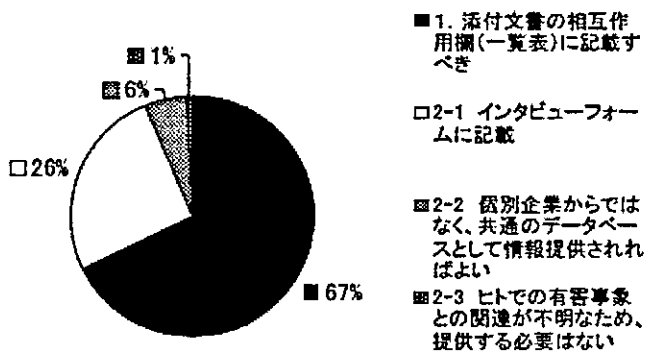


Fig. 10 臨床における有害事象の発生の十分な情報はないが、*in vitro* 試験で強い相互作用が認められた場合（臨床薬物動態試験はなく、有害事象は未知）

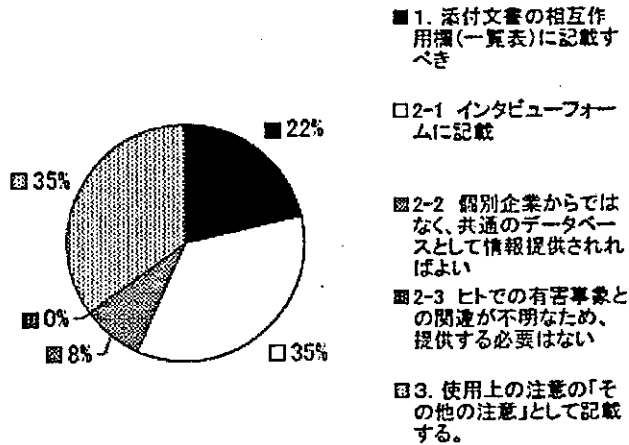


Fig. 11 臨床における有害事象の発生の十分な情報はないが、動物試験等で重大な有害事象(薬物動態、薬理作用含む)が生じる場合

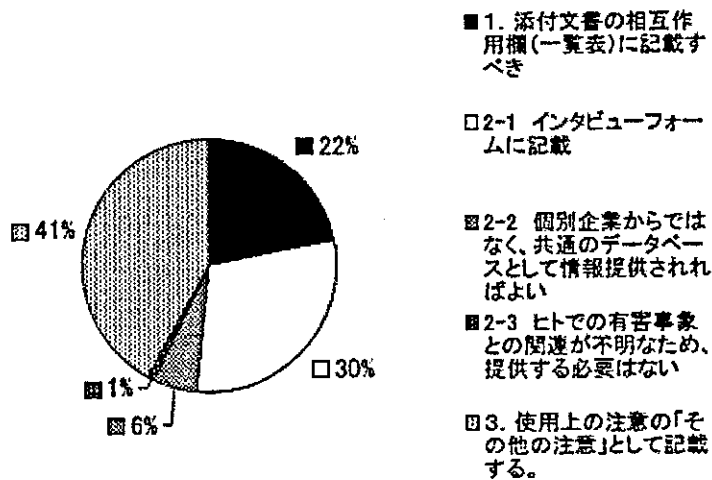


Fig. 12 臨床における有害事象の発生の十分な情報はないが、類薬で臨床上の相互作用が知られている場合

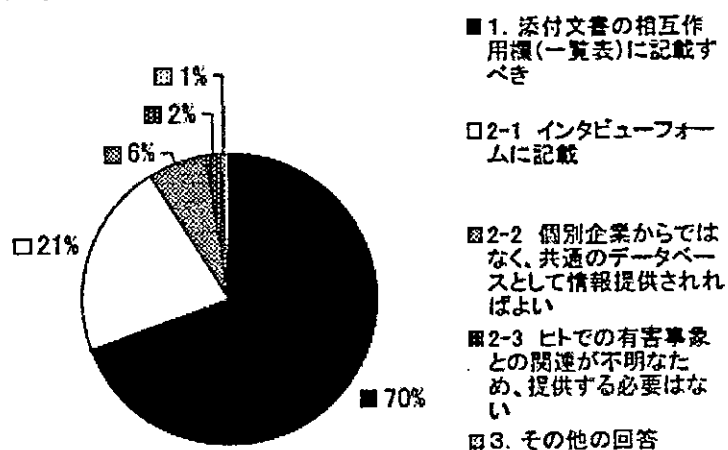


Fig. 13 臨床薬物動態データ(AUC, Cmax)の記載方法 (相互作用欄)

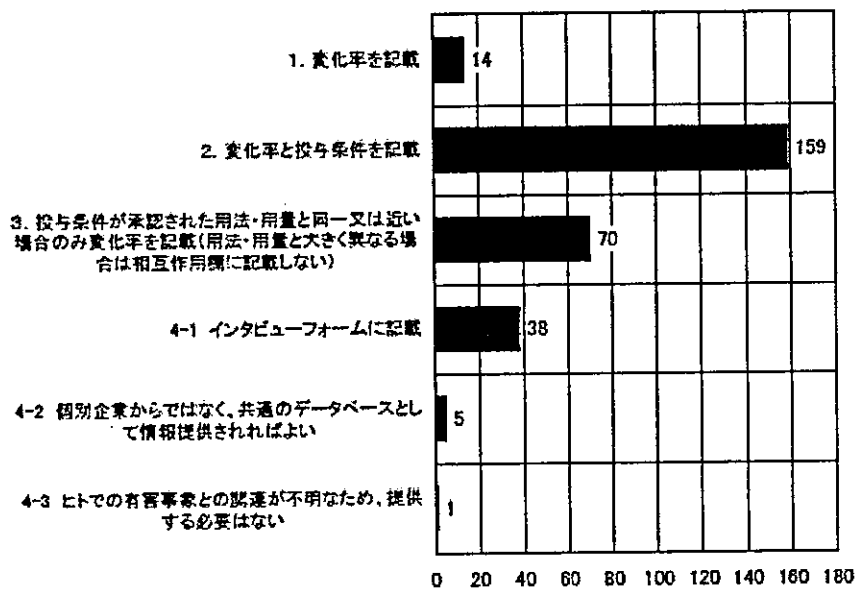


Fig. 14 食品類（嗜好品、サプリメント、健康食品等を含む）との相互作用

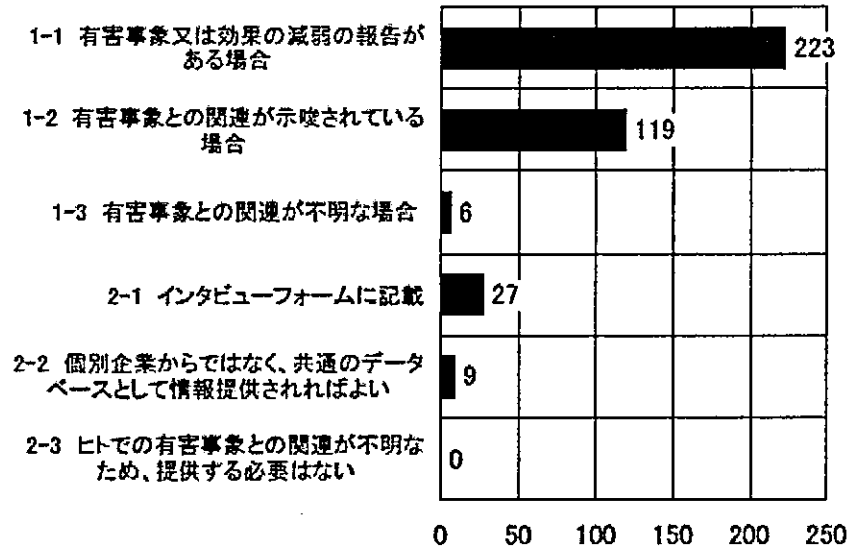


Fig. 15 食品成分に薬剤との薬理的な相互作用の可能性が示されている場合

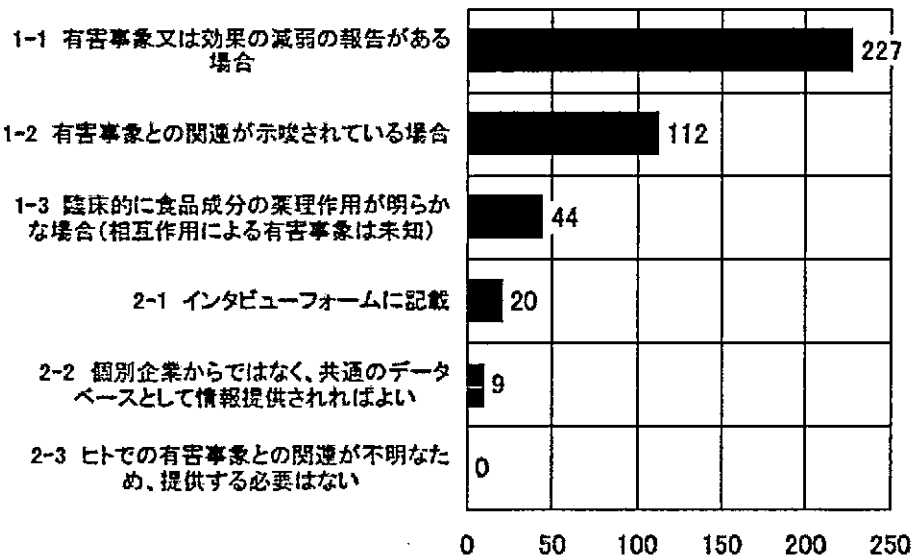


Fig. 16 食品類と薬剤を併用した場合の有害事象報告があるが作用メカニズムが不明な場合

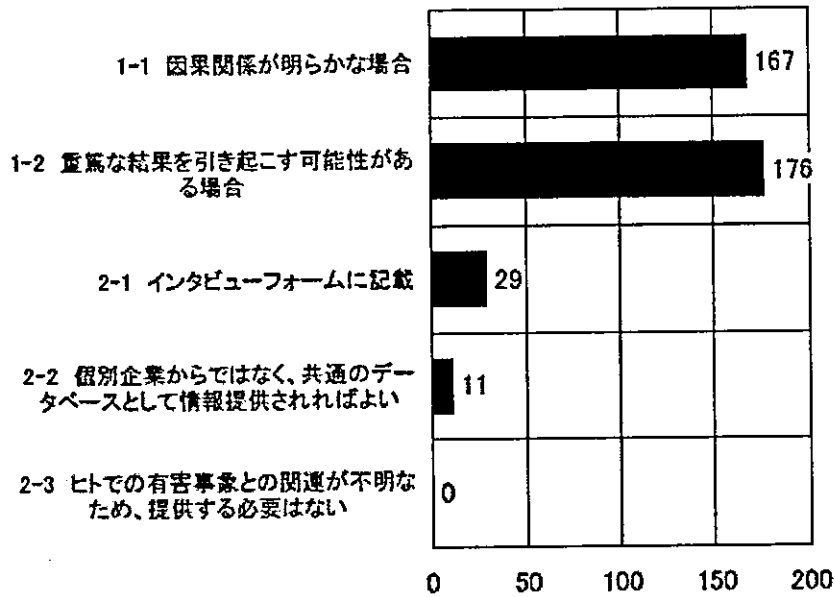


Fig. 17 国内では殆ど使用されていないか、摂取方法が大きく異なる食品類との併用で有害事象報告がある場合

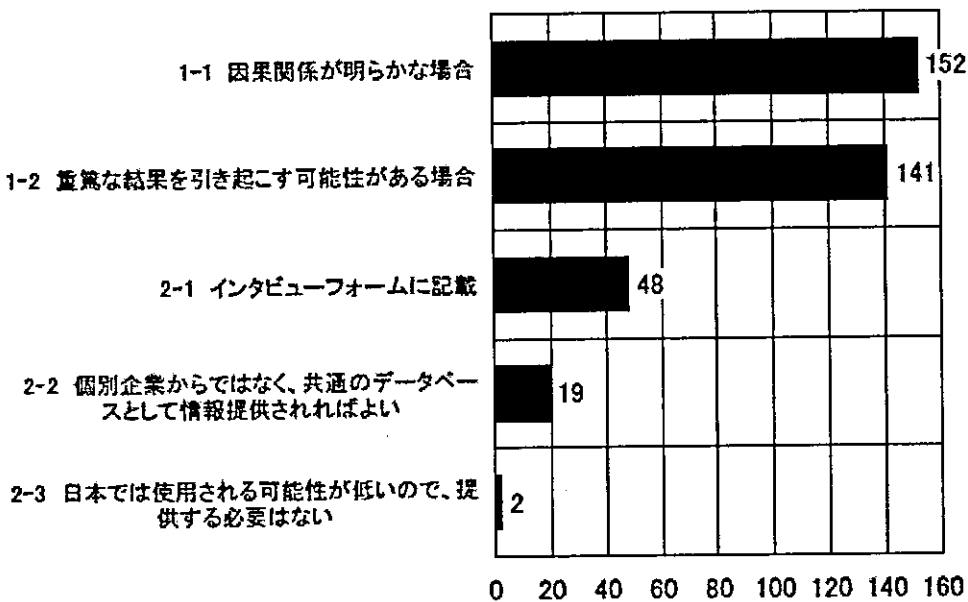


Fig. 18 相互作用の項での分子種の記載方法（相互作用に関与する薬物代謝・輸送分子種が判明している場合）

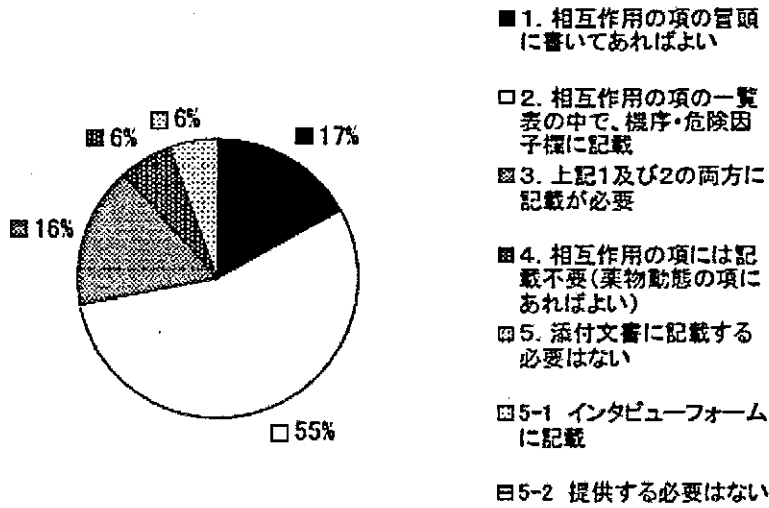


Fig. 19 後発医薬品の相互作用欄の記載について

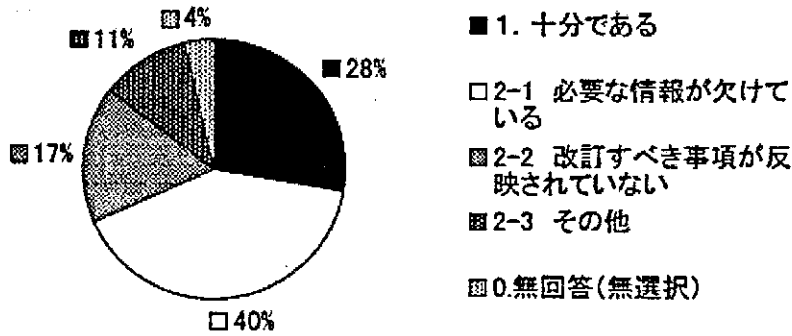


Fig. 20 添付文書の記載順序について

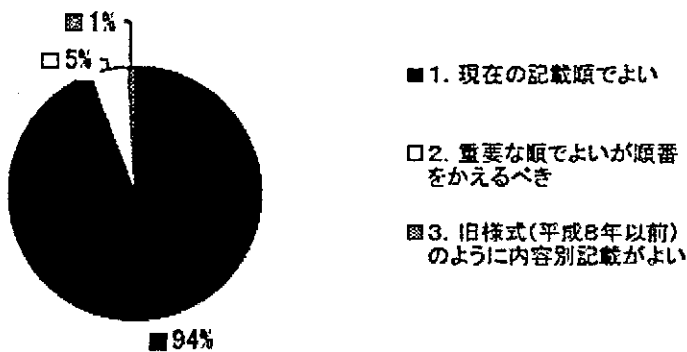


Fig. 21 添付文書の重要事項のハイライトの作成について

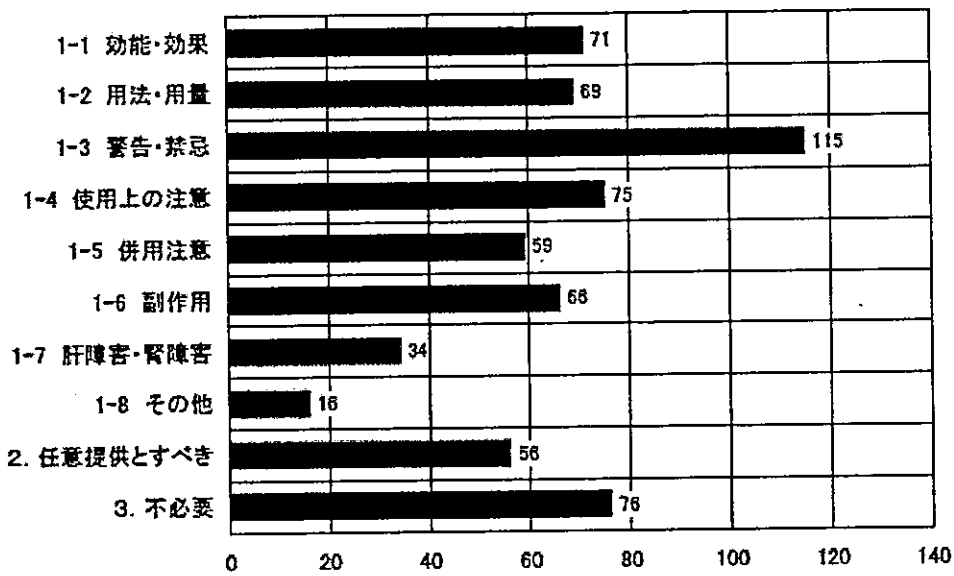


Fig. 22 処方箋の確認の際、どのような場合に医師への照会・助言を行いますか

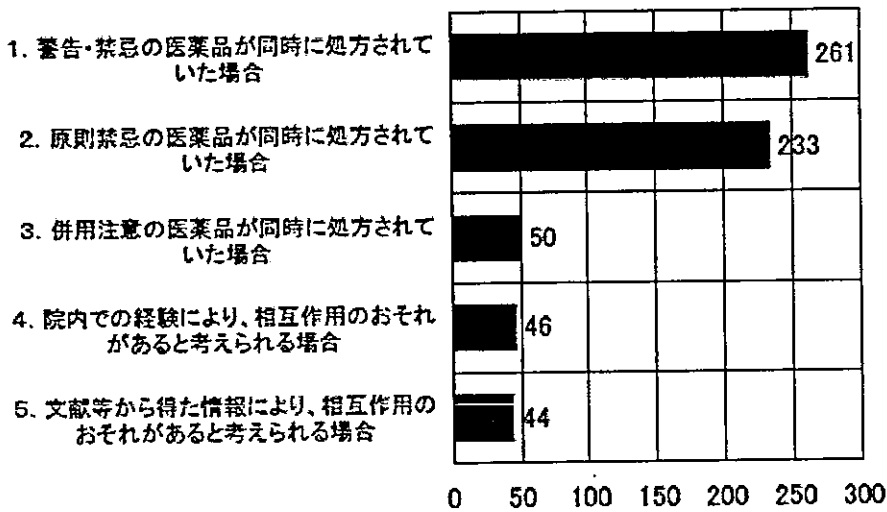


Fig. 23 添付文書に「患者向けの薬剤交付時の注意」を設ける必要がある相互作用情報

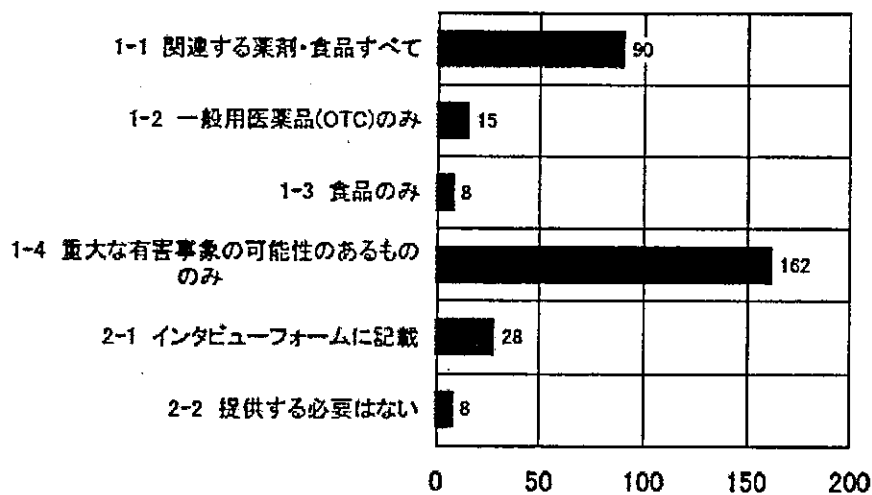


Fig. 24 添付文書（薬物動態欄）に記載すべき事項

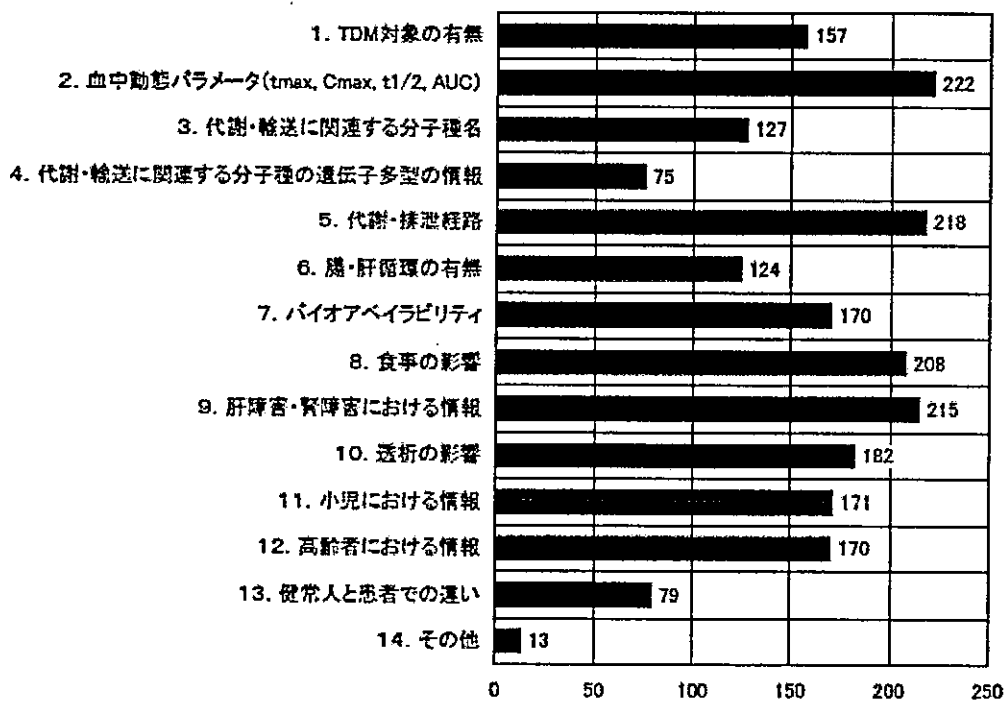


Fig. 25 後発医薬品の薬物動態欄の記載について

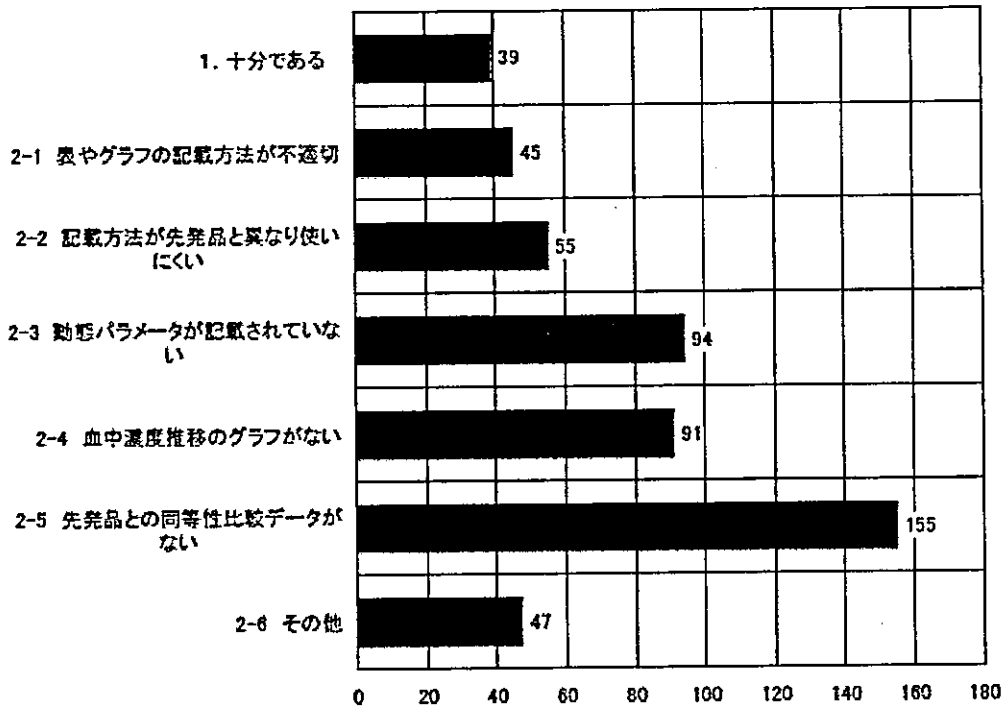


Table 5-1

シンバスタチンの添付文書：2004年2月改訂（第12版）：販売開始1991年12月

【使用上の注意】 3.相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素チトクロームP450 3A4 (CYP3A4)により代謝される。

【併用禁忌】（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール： イトリゾール ミコナゾール： フロリード	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。	これらの薬剤はCYP3A4を阻害し、本剤の代謝が抑制される。

【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。併用を必要とする場合には、本剤の投与量は10mg/日を超えないこと。〔自覚症状（筋肉痛，脱力感）の発現，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。〕	これらの薬剤はCYP3A4を阻害し，併用により本剤の代謝が抑制されるおそれがある。腎障害のある患者には特に注意すること。
エリスロマイシン クラリスロマイシン HIV プロテアーゼ阻害剤： リトナビル等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。〔自覚症状（筋肉痛，脱力感）の発現，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。〕	

9.その他の注意

シンバスタチン投与中に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），シンバスタチンおよびその活性代謝物の血清中濃度が増加したとの報告がある。

Table 5-2

シンバスタチンの添付文書改訂案

【使用上の注意】3.相互作用

本剤は、主に薬物代謝酵素チトクロームP450 3A4 (CYP3A4)により代謝される。

【併用禁忌】 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール： イトリゾール ミコナゾール： フロリード	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。	肝CYP3A4の阻害により、血中濃度(AUC)の増加することが報告されている(イトラコナゾール: 10-19倍)

【併用注意】 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。併用を必要とする場合には、本剤の投与量は10mg/日を超えないこと。〔自覚症状(筋肉痛, 脱力感)の発現, CK (CPK) 上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。〕	シクロスポリンが本剤の肝への取り込みを抑制し、血中濃度の増加すること(AUC: 3-8倍)が報告されている。腎障害のある患者には特に注意すること。
エリスロマイシン クラリスロマイシン ジルチアゼム ベパラミル HIV プロテアーゼ阻害剤： リトナビル等		肝 CYP3A4 の阻害により、血中濃度(AUC)の増加することが報告されている(エリスロマイシン: 6 倍、ジルチアゼム: 5 倍、ベラパミル: 5 倍、HIV プロテアーゼ阻害剤: 5-31 倍)。危険因子: 腎障害患者
<u>グレープフルーツジュース</u>		小腸 CYP3A4 の阻害により、血中濃度の増加すること(AUC: 3.6-16 倍)が報告されている。
ジゴキシン	併用する場合は、 <u>ジゴキシンの血中濃度のモニターを十分に行うこと。</u>	本剤によるジゴキシンのP-糖たん白質の抑制で、ジゴキシンの血中濃度の増加すること(AUC: 1.2 倍)が報告されている。

9.その他の注意

シンバスタチン投与中に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)、シンバスタチンおよびその活性代謝物の血清中濃度が増加したとの報告がある。

Table 6-1

アトルバスタチンの添付文書：2004年6月改訂（第11版）：販売開始2000年5月

【使用上の注意】3.相互作用

本剤は、主に肝の薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される。

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 シクロスポリン等 アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール等 エリスロマイシン	筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序：1) シクロスポリンとHMG-CoA還元酵素阻害剤との副作用誘発性の相加作用、2) アゾール系抗真菌薬及びエリスロマイシンによるHMG-CoA還元酵素阻害剤の代謝阻害、3) シクロスポリンによる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。危険因子：腎機能障害
クラリスロマイシン	本剤の血漿中薬物濃度の有意な上昇 (Cmax: +55.9 %, AUC _{0-Tlast} : +81.8 %)がみられた。	機序：クラリスロマイシンによるHMG-CoA還元酵素阻害剤の代謝阻害が示唆されている。
ジゴキシン	定常状態において血漿中ジゴキシン濃度が上昇する（本剤10 mg 投与で Cmax: +9.9 %, AUC _{0-24h} : +3.6 %, CLr: 129 → 128 mL/min, 80 mg 投与で Cmax: +20.0 %, AUC _{0-24h} : +14.8 %, CLr: 160 → 149 mL/min）ことが報告されている。併用する場合は、血漿中薬物濃度のモニターを十分に行うこと。	機序：本剤によるジゴキシンのP-糖たん白質を介した排出の抑制が示唆されている。
HIVプロテアーゼ阻害剤 メシル酸ネルフィナビル等	メシル酸ネルフィナビルとの併用により本剤のAUCが約1.7倍上昇するとの報告がある。	機序：これらの薬剤によるCYP3A4の阻害が考えられている。

Table 6-2

アトルバスタチンの添付文書改訂案

【使用上の注意】3.相互作用

本剤は、主に肝の薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される。

【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 シクロスポリン等	筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいとの報告がある。	機序： <u>シクロスポリンが本剤の肝への取り込みを抑制し、血中濃度の増加すること (AUC: 6倍)が報告されている。</u> 危険因子：腎機能障害
アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール等 エリスロマイシン クラリスロマイシン HIV プロテアーゼ阻害剤： リトナビル等		肝 CYP3A4 の阻害により、 <u>血中濃度(AUC)の増加すること</u> が報告されている(イトラコナゾール: 2.5-4 倍、エリスロマイシン: 1.3 倍、クラリスロマイシ: 1.8 倍、HIV プロテアーゼ阻害剤: 1.7-3.5 倍)。危険因子：腎機能障害
<u>グレープフルーツジュース</u>		<u>小腸CYP3A4の阻害により、血中濃度の増加すること (AUC: 1.4-2.5倍)が報告されている。</u>
ジゴキシン	併用する場合は、 <u>ジゴキシンの血中濃度のモニターを十分</u> に行うこと。	機序：本剤によるジゴキシンのP-糖たん白質の抑制で、 <u>ジゴキシンの血中濃度の増加すること(本剤10 m g投与で Cmax: +9.9 %, AUC: +3.6 %, 80 mg投与でCmax: +20.0 %, AUC: +14.8 %)が報告されている。</u>