

ないことが報告されている<sup>(96)</sup>。日本の添付文書では digoxin についての記載はないが、米国の添付文書では、相互作用の項で併用により digoxin の生物学的利用率に変化がないこと、pravastatin の AUC は増加傾向との記載がある。

GFJ は pravastatin の薬物動態に影響しない旨、報告されている<sup>(34), (97)</sup>。日本、米国とも、添付文書に GFJ の記載はない。

#### 5) Pitavastatin について (Table 12)

Cyclosporine は pitavastatin の AUC を 4.55 倍に増加させることが報告されている<sup>(98)</sup>。添付文書では、併用禁忌とされており、また、AUC が 4.6 倍、Cmax が 6.6 倍に増加する旨も記載されている。

Fenofibrate は pitavastatin の AUC を 1.18 倍に増加させる<sup>(99)</sup>。添付文書では、フィbrate系薬剤として併用禁忌とされ、AUC が 1.2 倍に増加する旨も記載されている。併用禁忌の理由は、両薬剤とも、横紋筋融解症を誘発するためとしている。

Gemfibrozil は pitavastatin の AUC を 1.44 倍に増加させる<sup>(99)</sup>。添付文書では、1.4 倍に増加する旨、記載している。

GFJ は pitavastatin の AUC を 1.16 倍に増加させることが報告されている<sup>(99)</sup>。添付文書には GFJ については記載されていない。

### IV 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 13 に示す。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。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 14 にまとめた。

##### 2.1. ジヒドロピリジン誘導体

i) 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<sup>(100)</sup>、felodipine と erythromycin<sup>(101) (102)</sup>、itraconazole<sup>(103) (104)</sup>並びに cimetidine 間<sup>(105) (106)</sup>、nifedipine と

itraconazole<sup>(107)</sup>及び cimetidine 間<sup>(108) (109)</sup>  
(110) (111) (112) (113)、nisoldipine と cimetidine  
間<sup>(114) (115)</sup>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。

Amlodipine の場合、日本の添付文書には  
いずれの CYP 阻害薬についての記載も  
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。Nisoldipine 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、定量的  
データはいずれの国でも記載されていなか  
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、米  
国のみで定量的なデータの記載が認められ  
た。また、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<sup>(116) (117)</sup>が  
報告されており、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<sup>(118)</sup>。

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<sup>(119)</sup> <sup>(120)</sup>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ったが、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)

Verapamil と cimetidine の相互作用について、認められなかったとする報告<sup>(121)</sup> <sup>(122)</sup>と、cimetidine 併用により、verapamil の AUC および Cmax が上昇した<sup>(123)</sup> <sup>(124)</sup> <sup>(125)</sup>との報告がある。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<sup>(126)</sup>、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。

## 3 グレープフルーツジュースの影響 (Table 15)

### 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、GFJ 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、GFJ の amlodipine の薬物動態への影響はわずか<sup>(127)</sup> <sup>(128)</sup>であったが、その他の 4 種の医薬品については、GFJ 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<sup>(6)</sup> <sup>(19)</sup> <sup>(52)</sup> <sup>(53)</sup> <sup>(101)</sup> <sup>(129)</sup>

(130) (131) (132) (133) (134) (135) (136)、felodipine<sup>(6)</sup>  
(130) (131) (132) (133)、nicardipine<sup>(134)</sup>および  
nisoldipine<sup>(136)</sup>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 GFJ 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  
GFJ 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、GFJ 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、GFJ 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 GFJ  
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 GFJ 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、GFJ 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<sup>(137)</sup>。

Isradipine と nimodipine とともに、米国  
の添付文書では、GFJ 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いて  
も、interaction の項に GFJ が記載されてい  
たが、定量的なデータはなかった。

## iii) 英国のみで販売されている 2 種の医薬 品

Lacidipine と GFJ 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、GFJ 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<sup>(138)</sup>が、GFJ 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、GFJ 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、GFJ 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<sup>(139)</sup>。また、  
nitrendipine については、GFJ 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<sup>(120)</sup>。その他の 7  
種の医薬品と GFJ 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、GFJ 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

GFJ 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<sup>(140) (141)</sup>。しかしながら、その他にもいくつかの臨床研究<sup>(142)</sup>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、GFJ との併用により、血中濃度におよび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<sup>(143) (144)</sup>。

Verapamil に関しては、いずれの国の添付文書でも、GFJ 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、GFJ との相互作用に関する記載は認められなかった。

#### 4 カルシウム拮抗剤の digoxin の薬物動態への影響 (Table 16)

##### 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<sub>ss</sub> 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<sup>(145)</sup>。Felodipine については digoxin の Cmax 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<sup>(106) (146) (147)</sup>。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<sup>(148)</sup>、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<sup>(149)</sup>。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<sup>(150) (151)</sup>、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<sup>(152) (153)</sup>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 Cmax が増加したことが報告されている<sup>(154)</sup>。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<sup>(117)</sup>。

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-methyl digoxin (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<sup>(118)</sup>。

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<sup>(155)</sup> および nilvadipine<sup>(156)</sup> が digoxin の C<sub>ss</sub> 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<sup>(119) (157)</sup>。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<sup>(151) (154) (158)</sup>。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<sup>(159) (160) (161)</sup>。

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。

#### V 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%)。以下に代表的な回答内容を示す。

##### 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 13) 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。

「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. 14)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。

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. 15)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. 16)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。

## 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. 17)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. 18)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. 19)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. 20)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. 21)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. 22)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. 23)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, C<sub>max</sub>)について、どのように情報提供するのが適切ですか」(Fig. 24)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. 25)

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. 26)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. 27)、「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. 28)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. 29)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. 30)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.



31)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. 32)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. 33)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」は殆どの場合に対象としていたが、「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. 34)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. 35)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. 36)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.)<sup>(162)</sup> <sup>(163)</sup>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。

## VI 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 17-1)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<sup>(63)</sup> <sup>(164)</sup>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<sup>(68)</sup> <sup>(165)</sup> <sup>(166)</sup>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、ベパラミル及び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<sup>(65)</sup>、5倍<sup>(167)</sup>、5倍<sup>(65)</sup>及び5-31倍<sup>(66)</sup> <sup>(67)</sup>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<sup>(64)</sup>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。GFJ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GFJ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当と考えられる。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<sup>(33)</sup> <sup>(69)</sup> <sup>(168)</sup>、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<sup>(169)</sup>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

訂を提案する(Table 17-2)。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。GFJ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 18-1)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、GFJの摂取により本剤の血中濃度が増加すること、GFJ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<sup>(170)</sup>、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<sup>(171) (172)</sup>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<sup>(74)</sup>を記載することが望ましい。

イトラコ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<sup>(70) (72) (87)</sup>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<sup>(66) (67) (71)</sup>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。GFJ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<sup>(34) (97)</sup>、またはそれは小腸のCYP3A4の抑制によること<sup>(173)</sup>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命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P-糖タンパク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P-糖タンパクの両者が関与している<sup>(174)</sup>。P-糖タンパク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<sup>(175)</sup>はP-糖タンパクを発現している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IC<sub>50</sub>が、アトルバスタチンで270mcM、シンバスタチンで9mcM、ロバスタチンで26mcM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<sup>(176)</sup>はP-糖タンパクの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100mcM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P-糖タンパク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、P-糖タンパク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(Table 18-2)を提案する。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、GFJ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 19-1)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<sup>(75)(77)</sup>。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<sup>(78)(79)</sup>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。

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>(76)</sup>から、これを記載すべきであると考えられる。

ジゴキシンについては、文献情報で本剤

によるジゴキシンのAUCに対して影響のないこと<sup>(84)(85)</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 19-2)

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 20-1)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>(88)(89)</sup>または23倍<sup>(177)</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GFJ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>(34)(63)(76)(93)</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>(66)(87)</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 20-2)

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 21-1)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>(98)</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、GFJとの併用でAUCが1.16倍に増加したとの報告がある<sup>(99)</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 21-2)

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

##### (CYP 情報)

CYP 分子種が記載されている医薬品188 種中の CYP 分子種の記載割合は、CYP3A4(117 種, 62%)、CYP2D6 (52 種, 28%)、CYP2C9 (29 種, 15%)、CYP1A2 (26 種, 14%)、CYP2C19 (23 種, 12%)であった。これは、CYP が関わる薬の代謝において各分子種が関与する割合(CYP3A4: 約 55%, CYP2D6: 約 25%, CYP2C: 約 15%)<sup>(1)</sup>を反映していると考えられた。

また、承認取得年ごとの CYP 関連情報の記載は、1997-1999 年間に大幅な増加が認められたが、これは、ヒト組織を用いた研究体制の整備<sup>(178)</sup>を含む、CYP 分子種に関する研究の進展の他、CYP 分子種の記載については具体的に言及していないものの、1997 年 4 月の「医療用医薬品添付文書の記載要領」の改訂<sup>(179)(180)(181)</sup>により、相互作用欄の記載方法が定められ、機序に

についても一覧表中に記載することとされたことが、原因の一つと考えられる。また、1997年7月の医薬品医療機器審査センターの発足に伴う審査体制の充実、1998年の非臨床薬物動態ガイドラインの通知<sup>(182)</sup>、1997年及び1999年の米国FDAの薬物相互作用関連ガイダンスの発表<sup>(183)</sup> <sup>(184)</sup>、2001年の薬物動態、薬物相互作用ガイドラインの通知<sup>(185)</sup> <sup>(186)</sup>などにより、試験方法や考慮すべき事項について明確化されたことによる影響も考えられる。

#### (柑橘ジュース)

薬剤とフルーツジュースとの薬物動態相互作用については、1998年の総説で19薬剤のAUC/CmaxがGFJにより影響されることが示されて以来、新たに24薬剤の報告があった。影響の殆どの場合にはAUC/Cmaxの増加であるが、数種の薬剤については減少であった。前者の作用機構はP-糖タンパク機能抑制の軽微な関与の可能性を伴った腸管CYP3A4の"mechanism-based"な抑制で、後者は腸管OATPsの抑制によると考えられる。セビリアオレンジジュースや甘味オレンジジュースもまたある種の抑制作用を発現することが見出された。

GFJ中には数百種の成分が同定されている<sup>(187)</sup>。これらの成分の構成は植物の遺伝的背景、フルーツの成長期の環境条件、熟成度、製品化の過程によって大きくばらつく<sup>(187)</sup> <sup>(188)</sup>。この成分のうち、GFJによるCYP3A4を抑制する候補物質と考えられたflavonoids及びfuranocoumarinsは、GFJ及びセビリアオレンジジュース中に見いだされるが、甘味オレンジジュースには存在しない。柑橘ジュースの関与成分に

については多くの研究がなされてきたが、柑橘類ジュース中のどの成分がin vivoで薬剤のAUC/Cmaxに影響を与えるのかについての結論は出ていない。

このように、柑橘ジュースの作用点が複数あり、現段階では、in vitro試験や類薬の結果から、完全にin vivoの作用を予測できないことを考慮すると、柑橘ジュースの服用には注意を要すると考えられる。

#### (スタチン)

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

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

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

#### (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>(138) (189) (190) (191) (192)</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で、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 GFJ、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、日本の添付文書には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、臨床上的情報が必要である場合には、情報提供する必要があ

ると考えられる。

(アンケート調査)

現行の医療用添付文書の形式は、平成5年に発生した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(平成11年中に完全切り替え)<sup>(179) (180) (181)</sup>。この改訂は、処方の流れに従って、理解しやすく、活用しやすい形式とすることを目的としており、情報のレベル分けを行い、警告、使用上の注意等の処方上重要な事項を添付文書の前段に配置すること、相互作用情報を表形式で示すこと等が行われた。

しかしながら、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>(193) (194) (195)</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。

(スタチン添文改訂)

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様な代謝・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、当初開発されたスタチン類が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GFJ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%の薬剤についてはこ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は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>(196)</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>(197)</sup><sup>(198)</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

### (CYP 情報)

2003年4月版日本医薬品集DBを用いた調査により、掲載医薬品2,022種のうち、239種の医薬品(11.8%)の添付文書中にCYP関連情報が記載されていることがわかった。また、194種(9.6%)の添付文書中にCYP分子種が記載されており、そのう



ちの 65%に CYP3A4 が記載されており、次いで、CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 の記載が多く見られた。この結果は、CYP が関わる薬の代謝の中で各分子種が関与する割合を反映していると考えられた。薬効別調査では、中枢神経系用薬、循環器官用薬、ホルモン剤、化学療法剤、腫瘍用薬の 20%以上に CYP 関連情報が記載されていることがわかったが、各薬効群による CYP 分子種の記載状況等の違いは見られなかった。

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

#### (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>(185) (186)</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と考えられるが、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。

#### (柑橘類ジュース)

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

柑橘類ジュースと薬剤との相互作用の複雑さと影響を受ける薬剤が広範に亘っていることを考えると、臨床的にその薬剤と

柑橘類ジュースとの相互作用について検討され、問題がないことが明らかになっている場合以外は、投薬治療中は、GFJに限らず、柑橘類ジュースの摂取を避けた方がよいと考えられる。さらに、GFJ摂取後の腸管 CYP3A4 への影響は 24 時間以上持続することから、少なくとも服薬 24 時間前の柑橘類ジュースの摂取には注意を払う必要がある。

#### (スタチン)

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

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

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

#### (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。

#### (アンケート調査)

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、相互作用に関与する分子種、臨床上的相互作用の大きさ、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。ボリュームも殆ど増えず、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

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

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) 加藤隆一: 臨床薬物動態学—臨床薬理学・薬物療法の基礎として— 改訂第3版 南江堂 (2003):
- 2) Wilkinson GR: "Pharmacokinetics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, and Elimination," in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Edition. Edited by Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. New York, MacGraw-Hill, (2001) p.15
- 3) Rendic S, Di Carlo FJ.: Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. Drug Metab Rev. (1997) 29:413-580
- 4) Rendic S.: Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data. Drug Metab Rev. (2002) 34:83-448
- 5) Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P: St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. Br J Clin Pharmacol (2002) 54:349-56
- 6) Bailey DG, Spence JD, Munoz C, Arnold JM.: Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. Lancet. (1991) 337:268-9
- 7) 日本医薬品情報センター: 日本医薬品集DB<2003年4月版> じほう (2003):
- 8) 日本医薬品情報センター: 日本医薬品集DB<2000年1月版> じほう (2000):
- 9) 日本医薬品情報センター: 日本医薬品集DB<2001年4月版> じほう (2001):
- 10) 日本医薬品情報センター: 日本医薬品集DB<2002年10月版> じほう (2002):
- 11) 薬事審査研究会監修: 医薬品製造指針 (2001) じほう (2001):
- 12) 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構: 医薬品情報提供ホームページ <http://www.pharmasys.gr.jp> (現医薬品医療機器総合機構 <http://www.pmda.go.jp>)
- 13) Bailey DG, Kreeft JH, Munoz C, Freeman DJ, Bend JR: Grapefruit juice-felodipine interaction: effect of naringin and 6',7'-dihydroxybergamottin in humans. Clin Pharmacol Ther (1998) 64:248-56
- 14) Fuhr U: Drug interactions with grapefruit juice. Extent, probable mechanism and clinical relevance. Drug Saf (1998) 18:251-72
- 15) PDR Electronic Library 57 (2003) Micromedex
- 16) Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA, Brown MB, Guo W, Watkins PB: Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. J Clin Invest (1997) 99:2545-53