

別添1

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

有害事象に関する薬物動態相互作用に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 長谷川 隆一

平成18（2006）年 4月

200501118 A

様式A-1 (5)

厚生労働科学研究費補助金研究報告書

平成 18年 4月 6日

厚生労働大臣 川崎 二郎 殿

住 所 〒157-0066 世田谷区成城4-33-3-307

フリカナ ハカワ リョウイチ

研究者 氏 名 長谷川 隆一

印

(所属機関 国立医薬品食品衛生研究所)

平成 17年度厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)に係る研究事業を完了したので次のとおり報告する。

研究課題名(課題番号) : 有害事象に關与する薬物動態相互作用に關する研究(H17-医薬-027)

国庫補助金精算所要額 : 金 12,000,0000 円也(うち間接経費 0 円)

1. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙 (別添1のとおり)
2. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次 (別添2のとおり)
3. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書 (別添3のとおり)
4. 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書 (別添4のとおり)
5. 研究成果の刊行に關する一覽表 (別添5のとおり)

目 次

I. 総括研究報告書		
有害事象に關与する薬物動態相互作用に關する研究	-----	1
長谷川隆一		
II. 分担研究報告書		
1. 医薬品相互作用の添付文書等によるリスクコミュニケーションに關する研究	-----	6
三宅真二		
2. 抗がん剤併用療法における有害事象発生例の調査・分析に關する研究	-----	11
北條泰輔		
3. 医薬品の薬物輸送の評価系確立に關する研究	-----	17
杉山雄一		
4. 医薬品の薬物動態相互作用の評価系確立に關する研究	-----	19
頭金正博		
III. 研究成果の刊行に關する一覧表	-----	24
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	25

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
有害事象に関する薬物動態相互作用に関する研究

平成 17 年度総括研究報告書

主任研究者 長谷川隆一 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長  
分担研究者 三宅真二 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部第一室長  
分担研究者 北條泰輔 国立がんセンター中央病院 薬剤部長  
分担研究者 杉山雄一 東京大学大学院薬学系研究科 教授  
分担研究者 頭金正博 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部第 2 室長

研究要旨：医薬品添付文書における薬物相互作用の情報について、現状と問題点を明らかとすることを旨とし、グルクロン酸抱合酵素を例として、日本、米国、英国について調査し、情報が的確に伝達されているか検討したところ、緊急に改正すべき事項はなかったが、一部機序等の記載がないものも見られた。抗がん剤併用療法については、大腸がんを用いる 5-FU/LV、CPT-11、FOLFIRI、FOLFOX6 の各レジメンについて有害事象を診療録から調査し各薬剤の添付文書の副作用情報と比較し、実際の大腸がんの薬物療法における有害事象情報を明らかとした。また、医薬品体内動態における薬物間相互作用を予測するために、ヒト腎組織から切片を調製し、腎取り込み過程を評価した。ヒト腎組織切片では、OAT1 と OAT3 による飽和性の薬物輸送が観察され、特に methotrexate の取り込みは非ステロイド性抗炎症治療薬と probenecid により阻害された。さらに、薬物相互作用に影響を与える CYP3A4 誘導の *in vitro* でのアッセイ系の構築を培養細胞に 3 種類の核内受容体を発現させることによって試みた。

A. 研究目的

医薬品の適正使用には、添付文書による安全性情報の提供が極めて重要である。医薬関係者に対する添付文書の内容は、相互作用の周辺研究や医薬品代謝研究の最新情報を含むこと、並びに使いやすい相互作用情報を含むことが必要であると考えられる。

医薬品相互作用の添付文書等によるリスクコミュニケーションに関する研究では、平成 17 年度に第二相薬物代謝酵素、平成 18、19 年度に薬物トランスポーターにおけ

る医薬品相互作用の周辺研究の文献等調査及び添付文書の分析を行い、情報提供の現状を把握し、問題点・改善点について検討する。

一方、抗がん剤の添付文書に記載されている有害事象は単剤のものが主体であり、併用療法における有害事象に関する情報が得られることは少ない。そのため、治療レジメン毎に実施例を対象として有害事象データを集積し、発現状況を把握、添付文書

と比較し、その情報を患者の服薬指導や薬剤管理業務に反映させ、より安全ながん薬物治療に資することを目的とする。併せて、日常診療から得られた有害事象データから、単剤投与と併用投与での有害事象発生率の違いについても検討した。

複数の医薬品が併用される現在の薬物療法では、薬物間相互作用が生じないことを確認することは安全性確保のために必須である。医薬品の薬物輸送の評価系確立に関する研究では、トランスポーターが関与する組織移行性・排出過程における薬物間相互作用を定量的に評価するための試験系の確立を目的とした。ヒト腎組織を用いて、腎取り込み過程における非ステロイド性抗炎症薬や probenecid と methotrexate との薬物間相互作用の可能性について評価した。

さらに、医薬品の薬物動態相互作用の評価系確立に関する研究では、CYP3A4、MDR1、OATP などの誘導に重要であるとされている核内受容体 pregnane X receptor(PXR)、constitutive androstane receptor(CAR)、ビタミン D3 受容体(VDR) を種々の組み合わせで培養細胞に共発現させ、よりヒトに近い誘導応答を示す培養細胞系の確立を試みた。

## B. 研究方法

グルクロン酸抱合反応を介する相互作用について、日米英の添付文書の現状を調べ、同時に、関連する公表論文を調査した。日本の現状は、医薬品医療器情報提供 HP により、米国の状況は、PDR により、英国の状況は、electronic Medicines Compendium (<http://www.medicines.org.uk/>)

により調査した。公表論文は、PubMed 検索により収集し、その中から、ヒト又は動物での薬物動態の論文を選び出した。

抗がん剤併用療法に関する研究では、国立がんセンター中央病院にて大腸がん患者に対し用いた 4 レジメン (5-FU/LV、CPT-11、FOLFIRI、FOLFOX6) を対象とし、有害事象の種類、発生頻度、発現時期、重症度について診療録より情報収集を行った。調査期間は、平成 15 年 4 月から平成 17 年 12 月までとした。また 5-FU 注協和®、アイソボリン®注、トポテシン®注、エルプラット®注射用の添付文書を用いて有害事象発生率を抽出した。有害事象の重症度評価には、NCI-CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版を用いた。神経障害については DEB-NTC を用いた。

ヒト腎組織を用いた研究は、文書による同意を得た患者から全摘出を受けた腎臓の正常部を実験に用いた。腎皮質部から 300µm 厚の切片を調製し、切片を標識化合物とインキュベーションすることで取り込みを測定し、また、種々阻害剤を添加して阻害効果を測定した。

ヒト肝癌由来培養細胞株を用いた研究では、最初に *CYP3A4* のプロモーター領域をヒトゲノムライブラリーより得て luciferase 遺伝子の下流につないだレポータープラスミドを作製した。次いで、HepG2 に、上記のレポータープラスミドとヒト *CAR*、ヒト *VDR*、ヒト *PXR* の発現プラスミドを種々の組み合わせで cotransfection した。24 時間後にアゴニストで処理し、さらに 24 時間培養した後、luciferase 活性を測定した。

(倫理面への配慮)

抗がん剤併用療法の研究での個人情報の取り扱いは、「がんセンター保有個人情報管理規定」及び「国立がんセンターが扱う個人情報に関するガイドライン」に従った。ヒト腎組織を用いた研究は東京大学大学院薬学系研究科ならびに東京女子医科大学における倫理委員会の承認を得て行った。その他の研究は添付文書および文献情報の解析、あるいは培養細胞を用いた実験であり、倫理面での問題はない。

### C. 研究結果

添付文書におけるグルクロン酸抱合関連情報は、各国ともに、ほとんどは、薬物動態、代謝、排泄の項目に記載されており、併用禁忌・注意に該当するものの比率は小さかった。その中で使用注意／禁忌は日本で10成分についてあり、米英でも同様の記載があったのは、7成分で、残り3成分は、日本のみで承認されているもの、米英では、機序について記載されていないが、注意事項に記載されていたものであり、使用禁忌のレベルの注意喚起については、日米英で同程度の情報提供と言えた。

公表論文調査で、25組の医薬品の組み合わせについて、グルクロン酸抱合を介しての薬物動態パラメーターの変化についての情報が得られた。その中で、日本の添付文書に記載のない組み合わせは、9種類あったが、うち、2つは、日本で承認されていない成分についての報告であり、残りの7種類の組み合わせが、添付文書に記載されていない相互作用についての報告であった。

抗がん剤併用療法に関する研究での調

査症例数は FOLFIRI が 50 例、それ以外のレジメンは 100 例であった。男女比、年齢、体重、体表面積、病気分類、PS はレジメン間で大きな差はなかった。レジメン毎の平均治療コース数は 5-FU/L-LV で 17 コース、CPT-11 が 7 コース、FOLFIRI が 9.5 コース、FOLFOX が 6 コースと差がみられた。各レジメンにおける 1 コースあたりの標準投与量と実投与量の割合は、5-FU/L-LV (5-FU : 88%, l-LV : 96%)、CPT-11:91%、FOLFIRI (5-FU bolus: 96%, 5-FU 持続注入(以下 ci):99%, l-LV : 97%, CPT-11 : 92%)、FOLFOX6 (5-FU bolus:104%、5-Fuci:97%、l-LV : 96%、Oxaliplatin : 88%) であった。

日常診療における有害事象発生率との比較を行うために、添付文書・IF からは副作用としての記載を抽出した。5-FU 単独の添付文書・IF 情報としては、アイソボリン®注で、投与量、投与間隔共に日常診療と一致しており、対象がん種も大腸がんを含んでいたことから、アイソボリン®注の添付文書・IF の副作用発現率を採用した。トポテシン®注・エルプラット®注射用では臨床試験時設定が日常診療における標準投与量、投与間隔と一部が一致していた。しかし、副作用発現率は全体の副作用発生率で示されていた。

ヒト腎組織切片を用いた研究では、OAT1 基質と OAT3 基質の飽和性輸送が観察された。*p*-アミノ馬尿酸とベンジルペニシリンを用いて、相互阻害実験を行い、OAT1 基質と OAT3 基質に対する阻害能は異なり、適当な濃度を選択することで両トランスポーターの寄与率を評価できることを明らかにした。MTX のヒト腎臓への取

り込みは飽和性を示し、PAH や PCG により強く阻害されるのに対して、RFC 基質である 5-methyltetrahydrofolate による阻害効果は弱いものであった。NSAID による阻害効果を検討したところ、いずれの化合物も取り込みを阻害するが、salicylate、indomethacin や phenylbutazone は臨床濃度で腎取り込み過程を阻害するが、diclofenac や ketoprofen は取り込み過程にほとんど阻害効果を示さないことが示唆された。

HepG2 細胞を用いた研究では、ヒト CAR、ヒト VDR、ヒト PXR の発現プラスミドをそれぞれ単独で発現させ、それぞれのアゴニストで処理したところ、*CYP3A4* 遺伝子の転写は発現させる受容体の量と相関して活性化された。また、CAR の発現プラスミドを 100ng に固定し、VDR の発現プラスミドを 0ng から 100ng に増加させてそれぞれ発現させ *CYP3A4* の転写活性を比較した。その結果、VDR はリガンド非依存下で CAR の転写活性を抑制した。また、同様に CAR の発現プラスミドを 100ng に固定し、PXR の発現プラスミドを 0ng から 100ng に増加させて発現させ *CYP3A4* の転写活性を比較したところ、PXR はリガンド非依存下で CAR の転写活性を抑制した。

#### D. 考察

添付文書に関する研究では、グルクロン酸抱合について検討したが、使用注意／禁忌は日本で 10 成分あり、使用禁忌に相当する注意喚起について、日米英で同程度の情報提供であった。我が国の添付文書を緊急に改正すべき事項はなかったが、作用機

序等、記述を新しくすべき点があると思われた。

抗がん剤の添付文書と有害事象との比較において、投与方法や支持療法の実施など条件の違いにより発生する有害事象と発生率の違いが生じる可能性が明らかとなり、それらを踏まえて解析を行うべきであると考えられ、今後、この結果を基により安全ながん薬物療法を提供したい。

ヒト腎臓を用いた研究では、側底膜側有機アニオントランスポーターの機能評価に利用できることを確認した。MTX の相互作用については、一部の NSAID は取り込み側の阻害によることが示唆された。

HepG2 細胞を用いた研究では、*CYP3A4* の誘導において、PXR、VDR、CAR をそれぞれ単独で発現させた場合と複数発現させた場合では、結果は異なっていた。従って、よりヒトに近いアッセイ系を構築するためには、これらの核内受容体を複数発現させることが必要であると考えられた。

#### E. 結論

第二相薬物代謝酵素に関する添付文書では一部で記載内容の明確化は必要と考えられたが、緊急に改正すべき事項はなかった。抗がん剤併用での有害事象発生率の比較では、投与方法や支持療法の実施など条件の違いによる発生率の違いが生じる可能性が明らかとなった。一部の NSAIDs とプロベネシドについては、腎での取り込み過程の阻害の結果、MTX の消失遅延が生じたことが示唆された。また、HepG2 細胞を用いて、インビボに近い条件で *CYP3A4* の誘導を評価するインビトロアッセイ系を構築

した。

F 研究発表

学会発表

Hasegawa R, Kurose K, Ikeda S, Koyano S, Tohkin M, Sawada J. Analysis of the transcriptional regulatory region of the human *PXR(NR1I2)* gene. 5th Annual Meeting, Society of Toxicology (2006) March San Diego.

誌上発表

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 Saf*, **28**, 677-694.

Saito M, Hirata-Koizumi M, Miyake S, Hasegawa R (2005) Comparison of information on the pharmacokinetic interactions of Ca antagonists in the package inserts from three countries (Japan, USA and UK). *Eur J Clin Pharmacol*, **61**, 531-536.

平田睦子、齋藤充生、浦野 勉、三宅真二、長谷川隆一 (2005) 日本の医薬品添付文書における CYP に関する情報の解析研究. *衛研報告*, **123**, 12-18.

平田睦子、齋藤充生、三宅真二、長谷川隆一 (2005) シクロスポリンによるスタチン系薬剤の著しい血中濃度増加作用とその機序及び添付文書における情報の解析. *衛研報告*, **123**, 37-40.

齋藤充生、平田睦子、三宅真二、長谷川隆一 (2005) 安全性の問題で市場撤退となったセリバスタチンの最新情報と米国の市販後安全性監視システムの解析. *衛研報告*, **123**, 41-45.

Tahara H, Kusuhara H, Chida M, Fuse E, Sugiyama Y. Is the monkey an appropriate animal model to examine drug-drug interactions involving renal clearance? Effect of probenecid on the renal elimination of h2 receptor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*. **316**:1187-94, 2006.

Tahara H, Kusuhara H, Maeda K, Koepsell H, Fuse E, Sugiyama Y. Inhibition of OAT3-mediated renal uptake as a mechanism for drug-drug interaction between fexofenadine and probenecid. *Drug Metab Dispos*, in press

G. 知的所有権の取得状況

なし。



厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
分担研究報告書

医薬品相互作用の添付文書等によるリスクコミュニケーションに関する研究

分担研究者 三宅 真二

国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 第一室長

研究要旨：第二相薬物代謝酵素の代表として、グルクロン酸抱合酵素について、添付文書の記載状況を日本、米国、英国について調査し、併せて、グルクロン酸抱合を介しての薬物相互作用についての公表研究文献を収集し、グルクロン酸抱合反応を介しての薬物相互作用についての情報が的確に伝達されているかの現状把握を実施し、今後の添付文書の改善方策に資する物とする。

A. 研究目的

医薬品の適正使用には、添付文書による安全性情報の提供が極めて重要である。医療現場では医薬品を単独で服用して生じる副作用に関する情報から、それらの予知や軽減化が試みられている。しかしながら、日常的には複数の医薬品を併用する 경우가多く、相互作用に関する情報を的確に提供することは、副作用発現の防止の観点から極めて重要なものと考えられる。

従って、医師や薬剤師等の医薬関係者に対する添付文書の内容は、相互作用の周辺研究や医薬品代謝研究の最新情報を含むこと、並びに使いやすい相互作用情報を含むことが必要であると考えられる。我々はすでに、国内の添付文書における相互作用に関する調査から、P450 関連の記載が新薬の約 10%であり、また、年次ごとに増加する傾向のあること、スタチン系薬剤の相互作用の解析では、記載が曖昧な場合や最新の情報が欠けている場合のあることを明らかにした。さらに、相互作用には、P450 が関

わるもののみならず、他の代謝系や薬物動態に関わる P-糖タンパク及び有機アニオントランスポーター（OATP）などの因子を介した相互作用も重要であることを明らかにした。

本研究では、更に研究を進展させるため、平成 17 年度に第二相薬物代謝酵素、平成 18、19 年度に薬物トランスポーターにおける医薬品相互作用の周辺研究の文献等調査及び添付文書中の記載状況の分析を行い、医薬関係者の適正使用実施上で判断材料となる使いやすい有用な相互作用情報について、添付文書記載の内容のあり方をまとめることとする。

B. 研究方法

1) 添付文書記載状況調査

薬物抱合反応及び関連酵素について、我が国の添付文書での記載状況については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療器情報提供 HP (<http://www.info.pmda.go.jp/>)

の添付文書検索を用いて調査した。

米国での記載状況については、PDR 2006年版 CD-ROM を使用して得られる添付文書情報を用いて調査した。英国における添付文書の記載状況については、Web 上の electronic Medicines Compendium (<http://www.medicines.org.uk/>) により調査した。

グルクロン酸抱合反応を介する薬物相互作用に関する公表論文の検索については、PubMed 検索により、グルクロン酸抱合、抱合酵素と Drug Interaction でヒットする文献を収集し、その中から、ヒト又は動物での薬物動態の研究論文を選び出した。

### C. 研究結果

#### 1) 日本での記載状況

薬物抱合反応、抱合酵素についての医療用医薬品添付文書での記載を調査したところ、グルクロン酸抱合関係は延べ423の添付文書に記載があった。以下、硫酸抱合：58、グリシン抱合：9、グルタチオン抱合：7、アセチル抱合：5、グルタミン抱合：1であった。また、グルクロン酸抱合以外については、薬物動態、作用機序関係の箇所での記載で、併用注意、併用禁忌に関連する物はなかった。

そのため、これ以降は、グルクロン酸抱合に的を絞って調査することとした。

#### 2) 米国及び英国での記載状況

英国では、53品目の添付文書にグルクロン酸抱合についての記載があり、米国 PDR でも54品目にグルクロン酸抱合についての記載があった。

#### 3) 3カ国の比較

日本での延べ423品目の添付文書には、

同一成分（剤型、製造販売元等が異なるもの）のものが含まれるため、成分でまとめ、また、このうち、米国又は英国の添付文書でグルクロン酸抱合についての記載のある成分を選ぶと、43成分・処方があることが判った。

各国ともに、ほとんどは、薬物動態、代謝、排泄の項目に記載されており、併用禁忌・注意に該当するものの比率は小さかった。この中で、日本では7品目（アスピリン（配合剤を含む）、イリノテカン、アタザナビル、ロピナビル/リトナビル配合剤、モルヒネ製剤、ジドブジン、バルプロ酸）で、グルクロン酸抱合による相互作用について、併用注意又は併用禁忌などの注意喚起があった。

①アスピリンとジドブジンの併用：アスピリンでのジドブジン併用についての注意及び、逆のジドブジンでのアスピリンとの併用についての注意は、日本でのみ記載。

②アタザナビル：日本では、イリノテカンが併用禁忌となっている。米国でも同様にグルクロン酸抱合に関連して使用しないこととされている。英国でもイリノテカンを併用するとグルクロン酸抱合に関連して毒性が増すことが記載されている。

③イリノテカン：日本では、グルクロン酸抱合阻害剤としてアタザナビルを併用禁忌としているが、米国及び英国では、薬物名を挙げていない。英国では、CYP誘導剤についての注意が強調されているが、グルクロン酸抱合関係は、記載されていない。

④ロピナビル/リトナビル配合剤：日本では、ジドブジン、アバカビルを併用注意に記載。PDRでも、CYPとグルクロン酸抱合への影響は触れているが、相互作用につ

いては、CYPのみ強調し、ジドブジン、アバカビルに関する記載はなかった。

⑤モルヒネ製剤：ジドブジンとの併用についての注意は日本のみで、米、英ともに挙げていない。日本でも、カディアンカプセル等の大日本製薬（現：大日本住友製薬）の製品では、併用注意とされているが、他社は慎重投与としている。

⑥バルプロ酸：カルバペネム系抗生物質が併用禁忌としてあげられているのは日本のみ。米国では、"Drugs for which a potentially important interaction has been observed" の項目に記載。

日本でも、機序としてグルクロン酸抱合代謝を亢進させてバルプロ酸の代謝を亢進させる旨、記載しているのは、エピレナート錠等の藤永製薬（販売は三共）の製品のみであった。

⑦ジドブジン：グルクロン酸抱合を介して相互作用する薬物として、プロベネシド、フルコナゾール（日本は、ホスフルコナゾールも）、リトナビルについて、日米で記載。日本では、併用注意とし、PDR では、Clinical Pharmacology の項目に表記載。

英国では、フルコナゾール、バルプロ酸、メサドンの併用で、血中濃度上昇が記載されているが、機序については記載していない。

#### 4) 各国で独自の記載

・アセトアミノフェンについて、英国では注射剤には、「プロベネシドによるグルクロン酸抱合によって代謝速度が低下するので、減量を考慮すべき」と記載されているが、経口剤には、その旨の記載はなかった。日本では、経口剤のみであり、記載はなかった。米国でも注意喚起されていなかった。

米国および英国で、グルクロン酸抱合についての記載が無いが、日本でグルクロン酸抱合を介する相互作用について、注意喚起がされているものとして、インドメタシン（プロドラッグのマレイン酸プログルメタシン、アセメタシンも同様）、プロベネシド、パニペネム／ベタミプロロン配合剤がある。パニペネム／ベタミプロロン配合剤については、米国及び英国で承認がないためと考えられる。インドメタシン及びそのプロドラッグについても、海外では、機序について言及されていないが、日本で、グルクロン酸抱合の阻害のために併用禁忌となっているジフルニサルは併用禁忌／注意になっていた。

#### 4) グルクロン酸抱合及び酵素関連の研究論文調査

グルクロン酸抱合、抱合酵素及びUGTなど抱合関係の語と"Drug Interaction"又は"Pharmacokinetic Interaction"の双方に該当するものについてPubmed検索を実施したところ、33報の論文がヒットした。

その論文内容を確認し、ヒト、動物での薬物動態に関連するものを選択すると、4報（ヒトでの動態：3報（うち、レビュー1報）、動物での動態：1報）が得られた。

その中で、25組の医薬品の組み合わせについて、グルクロン酸抱合を介する薬物動態パラメーターの変化が報告されていた。このうち、日本の添付文書に記載のない組み合わせは9種類であり、そのうちの2つは、グルクロン酸抱合については記載していないが、機序不明とし

て注意喚起されていた。記載が全くない組み合わせは、別紙の7種類であったが、そのうちの2つ（ベルベリン注射液、ミコフェノール酸）は、日本で承認されていない製剤についてであった。

#### D. 考察

グルクロン酸抱合を介する薬物相互作用について添付文書の調査を行ったが、P450を介する薬物相互作用に比較して、記載が少なかった。また、作用機序について、グルクロン酸抱合を介する相互作用と判明したのが比較的最近のためか、機序不明と記載されているものもあった。

グルクロン酸抱合を介する薬物相互作用について、併用禁忌となっているものは少なかった。その中で、我が国では既に市場撤退しているジフルニサルとの併用禁忌が、インドメタシン及びそのプロドラッグに記載されているが、ジフルニサルは、海外では現在も使用されているため、個人輸入等による併用の可能性等も勘案して、削除せず、残されているものと推定された。

日本の添付文書に反映されていない薬物相互作用については、変化率が小さいことなどから記載されていないものが多いと考えられた。また、文献上、コデインとリファンピシン（別紙では rifampin）の併用で、コデインの AUC が、20%まで低下するとの報告があったが、日本、米国、英国のいずれも、添付文書に記載していなかった。この試験は CYP2D6 変異を持つ poor metabolizer についての試験結果であるが、臨床的な意義を踏まえて、記載されなかったのか否かについては、検討が必要である。また、日本の添付文書の一部で、製造販売

元により、記載内容が一部異なるものが認められた。これは、根拠となるデータの公表の有無、また、添付文書への反映時期の違いと考えられるが、相互作用情報の適正な理解のためには、必要な情報が反映されるようなシステムが必要と考えられる。

#### E. 結論

グルクロン酸抱合を介した薬物相互作用について、添付文書の記載状況、相互作用情報の反映状況について調査した。併用注意／禁忌は我が国で10成分、このうち、併用禁忌のレベルの注意喚起については、日米英で同程度の情報提供であった。

この比較検討から、我が国の添付文書を緊急に改正すべき事項はなかったが、相互作用の機序等、記述を明確にすべき点があると思われた。

#### F. 健康危険情報

該当無し

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

別紙 日本の添付文書に記載されていない薬物相互作用

種類	動態変化した薬物	相互作用した薬物	血中濃度変化(倍)	AUC(MAX)	t1/2	備考	出典
ヒト薬物 動態	acetaminophen(p.o.)	probenecid	18.2±1.9 to 23.5±1.1 (Cmax [μg/mL])		127.2±9.1 to 206.0 ±32.6	drug CL: dec., glucuronide & sulfate excretion: dec.; [作用点/酵素/蛋白]: UGT (inhibition)	Pharmacology & Therapeutics; 2005 Apr;106(1):97-132. Kiang TK, Ensom MH, Chang TK
	risperidone	probenecid	--- (Cmax-mean)	--- (mean)	1.11 (Tmax)	[作用点/酵素/蛋白]: UGT (no affection)	Clinical Pharmacology & Therapeutics; 2002 Jan;71(1):30-8. Markowitz JS, Devane CL, Liston HL, Boulton DW, Risch SC
	Midazolam	glucocorticoid		0.361 (倍)*	1.8±0.5 to 3.0±0.8 **	変化値 * AUC(0-∞)[μg min/mL]: 16.3±10.5 to 25.5±20.7, ** 1'OH MDZ, # 1'OH MDZ-glucuronide in urin: 2.576x; [作用点/酵素/蛋白]: CYP3A4 and/or UGT * after rifampin withdrawal, total CL: 0.31; [作用点/酵素/蛋白]: UGT1A9, UGT1A7, UGT1A8 (induction)	Therapeutic drug monitoring; 1999 Oct;21(5):507-13. Nakajima M, Suzuki T, Sasaki T, Yokoi T, Hosoyamada A, Yamamoto Journal of psychopharmacology (Oxford, England); 2004 Jun;18(2):262-76. Zhou S, Chan E, Pan SQ, Huang M, Lee EJ.
	mycophenolic acid	rifampin		3.21*			
動物薬物 動態	indomethacin	probenecid		2533±213 to 4181±384 (8hr [ng hr/mL])	---	glucuronide's renal CL: dec., glucuronide's plasma mean level: no change; [作用点/酵素/蛋白]: UGT (inhibition)	Pharmacology & Therapeutics; 2005 Apr;106(1):97-132. Kiang TK, Ensom MH, Chang TK
	codein	rifampin		3072±489 to 578±155		* inc. oral clearance in CYP2D6 poor metabolizers; [作用点/酵素/蛋白]: UGT (induction)	Pharmacology & Therapeutics; 2005 Apr;106(1):97-132. Kiang TK, Ensom MH, Chang TK
	berberine(iv)	probenecid		265.4±44.0 to 167.8±18.3	15.5±3.2 to 21.6±3.7	CL(mL/kg min): 43.7±7.6 to 56.6±4.9; [作用点/酵素/蛋白]: glucuronidase (no affection)	Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals 2004 Apr;32(4):405-12; Tsai PL, Tsai TH

分担研究報告書

抗がん剤併用療法における有害事象発生状況の調査及び有害事象発生の予測に関する研究

分担研究者	北條泰輔	国立がんセンター中央病院薬剤部長
研究協力者	橋本浩伸	国立がんセンター中央病院・薬剤部
	佐竹尚子	国立がんセンター中央病院・薬剤部
	篠原梨絵	国立がんセンター中央病院・外来研究員
	（北里大学薬学部臨床薬学研究センター医薬品情報部門・修士課程）	
	白尾國昭	国立がんセンター中央病院・消化管内科治療グループ医長
	島田安博	同上 医長
	山田康秀	同上 医員
	室 圭	同上 医員
	濱口哲弥	同上 医員
	望月眞弓	北里大学大学院 薬学研究科 臨床薬学研究センター 医薬品情報部門 教授
	橋口正行	同上 医薬品情報部門 助教授

研究要旨：医薬品の適正使用には、添付文書による安全性情報の提供が重要である。しかし、がん治療においては、複数の抗がん剤を併用することが一般的であり、添付文書から有害事象の予測を行うことは困難である。本研究では、国立がんセンター中央病院（当院）で大腸がん治療に用いる 5-FU、塩酸イリノテカン、オキサリプラチンのいずれかの薬剤を含む 4 レジメン（5-FU/LV, CPT-11, FOLFIRI, FOLFOX6）について有害事象発生率を診療録より調査し、添付文書またはインタビューフォームのそれと比較した。調査症例数は FOLFIRI が 50 症例、それ以外のレジメンは 100 症例であった。各レジメンについて、患者背景に差はないものの、平均治療コース数や標準投与量に対する実投与量に差がみられた。一方、添付文書等から有害事象発生率を抽出したところ対象がん種が複数あるものや、投与量に幅がみられた。今後、双方の有害事象発生率を比較、検討したうえで、日常診療における有害事象情報を薬剤管理指導業務に反映させ、より安全ながん薬物療法に貢献したいと考える。

#### A. 研究目的

医薬品の適正使用には、添付文書等による安全性情報の把握が重要となる。一般に、医薬品の発売当初は、臨床試験（治験）時の単剤使用での副作用情報をもとに、それらの予知や対策が試みられる。しかし、日常診療では薬剤を併用する機会が多く、相互作用も含めた併用時の有害事象に関

する情報を的確に把握することは、有害事象によるリスク軽減の観点から極めて重要なものと考えられる。

抗がん剤についても、添付文書に記載されている有害事象は単剤のものが主体であり、併用療法における有害事象に関する情報が得られることは少なく、添付文書から抗がん剤の併用療法時に

おける有害事象の発現を正確に予測することは難しい。これを予測するには、治療レジメン毎に実施例を対象として有害事象情報を集積し、発現状況を把握することが必要である。日常的に行われる抗がん剤併用療法について有害事象情報を集積しプロファイルすることで、事前に医療従事者や患者に情報提供を行うことが可能となり、抗がん剤の適正使用や化学療法における有害事象発現リスクの軽減につながると考えられる。

本研究では、抗がん剤併用療法における有害事象情報を明らかにするとともに添付文書情報と比較し、その情報を患者の服薬指導や薬剤管理業務に反映させ、より安全ながん薬物治療に資することを目的とする。

## B. 研究方法

国立がんセンター中央病院にて大腸がん患者に用いた4レジメンを対象とし、各レジメンでの有害事象の種類、発生頻度、発現時期、重症度について診療録より情報収集を行った。調査期間は、平成15年4月から平成17年12月までとし、対象レジメンは5-FU/I-LV（Fluorouracil + Levofolinate calcium）、CPT-11（irinotecan）、FOLFIRI（Fluorouracil + Levofolinate calcium + Irinotecan）、FOLFOX6（Fluorouracil + Levofolinate calcium + Oxaliplatin）とした。

各症例の基本情報、臨床検査値の情報は、国立がんセンター中央病院オーダーリングシステムより抽出したものを利用した。また、非血液毒性に関する情報収集は診療録より行った。

添付文書からの有害事象発生率の抽出には5-FU注協和®、アイソボリン®注、トポテシン®注、エルプラット®注射用の添付文書を用いて抽出した。なお、添付文書に適切な記載がなかった場合には医薬品インタビューフォーム（以下IF）にある臨床試験（治験）時の単剤使用時での有害事象発生率を抽出した。その際、国立がんセンターで実施されている投与方法にできる限り類似した投与条件での数値を採用した。神経毒性について

は、しびれ、あるいは末梢神経障害のどちらか1つが挙げられていたものを神経毒性として抽出した。

有害事象の重症度評価には、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events Version 3.0 (NCI-CTCAE v3.0) 日本語訳 JCOG 版を用いた。神経障害については Neurotoxicity Criteria of DEBIOPHARM (DEB-NTC) を用いた。

個人情報の取り扱いは、「がんセンター保有個人情報管理規定」及び「国立がんセンターが扱う個人情報に関するガイドライン」に従った。

## C. 研究結果

### 1. 調査症例の背景

調査症例の背景を表1に示す。調査症例数はFOLFIRIが50例、それ以外のレジメンは100例であった。男女比、年齢、体重、体表面積、病気分類、PSは、レジメン間で大きな差はなかった。化学療法による前治療歴の有無は5-FU/I-LVは未治療例が多く、CPT-11、FOLFOX6では既治療例が多かった。また、FOLFIRIでは既治療例と未治療例がほぼ同数であった。レジメン毎の平均治療コース数は5-FU/I-LVで17コース、CPT-11が7コース、FOLFIRIが9.5コース、FOLFOXが6コースであった。各レジメンにおける1コースあたりの標準投与量と実投与量の割合は、5-FU/I-LVの5-FUで88%、I-LVで96%、CPT-11では91%であった。また、FOLFIRIでは5-FU bolus 96%、5-FU持続注入（以下ci）99%、I-LV 97%、CPT-11 92%であった。FOLFOX6では5-FU bolus 104%、5-FUci 97%、I-LV 96%、Oxaliplatin（以下L-OHP）88%であった。

### 2. 添付文書・IFからの副作用発生率

日常診療における有害事象発生率との比較を行うために、添付文書・IFから抽出した副作用発生率を表2に示す。今回、診療録調査では有害事

象として発症例の集積を行ったが、添付文書・IFでは副作用としての記載であり、それを抽出した。

#### (1) 5-FU/LV

5-FU 注協和®の添付文書・IFでは複数のがん種を対象とした上に、単剤と併用投与の結果を合算していたのに対し、アイソボリン®注では投与内容が5-FU/LVに限られており、投与量、投与間隔共に日常診療と一致していた。対象がん種は大腸がんと胃がんであった。これらのことから、今回はアイソボリン®注の添付文書・IFの副作用発症率を採用した。

#### (2) CPT-11

トポテシン®注の臨床試験（治験）段階における設定をみると、第I相試験における消化器がんは、55例中7例であった。また、第II相試験においては、大腸がん90例で全体の約10%を占めていた。CPT-11の日常診療における標準投与量は $150\text{mg}/\text{m}^2$ であるが、第II相試験での投与量は $50\sim 200\text{mg}/\text{m}^2$ と幅があり、 $150\text{mg}/\text{m}^2$ で投与されていた症例は全体の約15%であった。また、投与間隔は0.5から4週と幅があったが、 $150\text{mg}/\text{m}^2$ での投与間隔は2週と日常診療と一致していた。ただし、副作用発症率は臨床試験（治験）全体での副作用発症率であった。

#### (3) オキサリプラチン

エルプラット®注射用は大腸がんを対象とした第I相、II相試験が行われており投与量は57例が $130\text{mg}/\text{m}^2$ で9例が $90\text{mg}/\text{m}^2$ で、投与間隔は3週であった。一方、FOLFOX6の投与量は $100\text{mg}/\text{m}^2$ であり投与間隔も2週と臨床試験と異なっていた。

#### D. 考察

本研究では、平成15年4月から平成17年12月まで調査を行ったが、この間にも進行再発大腸がんに対する標準治療の変遷は変化しており、集積症例数にもその影響がみられる。5-FU/LVはStage IIIと再発高リスクのStage II大腸がんに対する補助化学療法である。Stage IVに対する標準

治療は低用量 Levofornate を用いた 5-FU/LV (Rosewell Park Memorial Institute : RPMI)

レジメンまたは前述のレジメンに Irinotecan を加えた IFL が主流であった。平成15年当時、本邦では5-FUの持続投与は認められておらず、当院でもIFLによる治療が行われていた。海外において第III相試験で延命効果が検証されたIFLは、2004年(平成16年)の報告でFOLFOXに劣る成績が報告され、その後術後補助化学療法の第III相試験でも治療関連死亡を含む有害事象が高いことが報告された。こういった背景の中、当院では欧州で用いられていたFOLFIRIの導入を目指し、平成15年4月から平成16年2月まで第I相臨床試験が試みられた。その後平成17年に、5-FU持続静注が認められ、同時にOxaliplatinが承認を受けFOLFOXが使用可能となり、当院においてもFOLFOXがStage IV切除不能進行再発大腸がんに対する第1選択化学療法と位置づけられた。FOLFOXが使用可能になるまではIFLが治療の主流でFOLFIRIは一部の症例で使用されていた。この影響がFOLFIRIの症例数が50例にとどまった原因と考えられる。

また、各レジメンの投与量の幅については日常診療では薬剤調製の簡便さを考え投与量を薬剤の規格用量にあわせた近似値をとる場合が多く、標準投与量を実投与量が下回ることが考えられる。逆に実投与量が標準投与量を上回っている例は前治療を含め治療が長期間にわたっている場合にオーダーリングシステム上で体重情報の更新が行われず、実際の投与量は実体重から求められたためと考えられる。

また、添付文書上の副作用発症率についても適応がん種が複数あるものについては合計で示されている点や投与量、投与間隔の問題などが見られる。

現在、これらの問題点を踏まえ解析を行っている。

#### E. 結論



今後、がん薬物療法はさらに発展し、特に大腸がんでは分子標的薬を含むレジメンの登場が見込まれる。有害事象の発生頻度を把握し提供することで症状を早期に発見し、適切な支持療法を組み合わせることでより安全ながん薬物療法が提供できると考える。しかし、新規レジメンの場合有害事象に関する詳細な情報が得られることは難しく、各薬剤の添付文書や IF の副作用発生率を利用することになる。本研究の結果は現在解析中であるが、日常診療と添付文書・IF 双方の有害事象発生率の比較検討した結果をもとに薬剤管理指導業務に反映させ、より安全ながん薬物治療に貢献したい。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

表1 調査症例の背景

	5-FU/I-LV	CPT-11	FOLFIRI	FOLFOX6
症例数	100	100	50	100
男性	60	58	27	60
女性	40	42	23	40
年齢(mean±SD ; 歳)	58.9±9.8	60.5±10.6	55.2±11.1	56.5±11.3
体重(mean±SD ; kg)	57.9±12.5	58.1±10.6	58.0±11.5	58.9±11.2
体表面積(mean±SD ; mg/m <sup>2</sup> )	1.606±0.193	1.615±0.167	1.618±0.166	1.630±0.173
治療開始時病期分類				
stage I	0	1	0	0
stage II	1	2	0	1
stage III	18	15	8	13
stage IV	40	47	33	77
不明	41	35	9	9
治療開始時Performance status (PS)				
PS 0	71	50	39	66
PS 1	28	49	10	32
PS 2	1	1	1	2
化学療法による前治療の有無				
有	37	100	27	70
無	63	0	23	30
平均実施クール数	17 (3-58)	7 (2-25)	9.5 (2-38)	6 (2-15)
1クールあたりの平均投与量(mg/m <sup>2</sup> )				
5-FU	526 (280-680)	CPT-11	5-FU bolus	5-FU bolus
I-LV	241 (196-285)	137 (60-170)	384 (213-422)	417 (235-437)
			5-FU civ	5-FU civ
			2369 (1240-3230)	2337 (962-2660)
			I-LV	I-LV
			194 (106-211)	192 (182-202)
			CPT-11	L-OHP
			166 (91-193)	88 (50-100)
日常診療での標準投与量	5-FU 600mg/m <sup>2</sup> I-LV 250mg/m <sup>2</sup>	CPT-11 150mg/m <sup>2</sup>	5-FU bolus 400mg/m <sup>2</sup> 5-FU civ 2400mg/m <sup>2</sup> I-LV 200mg/m <sup>2</sup> CPT-11 180mg/m <sup>2</sup>	5-FU bolus 400mg/m <sup>2</sup> 5-FU civ 2400mg/m <sup>2</sup> I-LV 200mg/m <sup>2</sup> L-OHP 100mg/m <sup>2</sup>
日常診療での投与間隔	1週	2週	2週	2週

表2 添付文書・インタビューフォームからの副作用発生率

商品名	アイソボリン <sup>®</sup> 注 levofolinate calcium (I-LV)	トポテシン <sup>®</sup> 注 irinotecan (CPT-11)	エルプラット <sup>®</sup> 注射用 oxaliplatin (L-OHP)
一般名			
試験の種類	レボホリナート・フルオロウラシル療法における国内第Ⅱ相試験のうち承認用法・用量での使用症例	承認時までの臨床試験	承認時までの臨床試験
対象がん種の数	2種 (胃、大腸)	複数 (大腸を含む)	1種 (大腸)
単剤使用 or 併用	5-FUと併用	単剤	単剤
投与量	5-FU 600mg/m <sup>2</sup> I-LV 250mg/m <sup>2</sup>	50~200mg/m <sup>2</sup>	130mg/m <sup>2</sup> 57例 90mg/m <sup>2</sup> 9例
投与間隔	1週	0.5~4週	3週
症例数	336	1134	66
副作用発生頻度 (%)			
消化器	食欲不振 47.6 悪心・嘔吐 46.1 下痢 47.6 口内炎 20.5 便秘 (IF) 0.3 疲労 (IF) 2.4 脱毛 (IF) 5.4 色素異常 (IF) 6.3 発疹 (IF) 0.6 神経毒性 (IF) しびれ 0.6	75.4 74.1 61.9 1.7 記載なし 5.7 50.3 0.2 2.7	89.4 (悪心のみ) 78.8 39.4 4.5 13.6 43.9 1.5 0 9.1 100
血液	白血球減少 60.7 好中球減少 記載なし ヘモグロビン減少 (IF) 40.5 血小板減少 13.7	78.9 (IF) 72.5 54.8 15.3	44 36 31.8 47

日常診療での投与量	5-FU/HLV 5-FU 600mg/m <sup>2</sup> I-LV 250mg/m <sup>2</sup>	CPT-11 CPT-11 150mg/m <sup>2</sup> FOLFIRI 5-FU bolus 400mg/m <sup>2</sup> 5-FU civ 2400mg/m <sup>2</sup> I-LV 200mg/m <sup>2</sup> CPT-11 180mg/m <sup>2</sup>	FOLFOX6 5-FU bolus 400mg/m <sup>2</sup> 5-FU civ 2400mg/m <sup>2</sup> I-LV 200mg/m <sup>2</sup> L-OHP 100mg/m <sup>2</sup>
日常診療での投与間隔	1週	各レジメン 2週	2週

医薬品の薬物輸送の評価系確立に関する研究

分担研究者 杉山 雄一 東京大学大学院薬学系研究科 教授

研究要旨：医薬品体内動態における薬物間相互作用を予測するために、ヒト腎組織から切片を調製し、腎取り込み過程を評価した。腎側底膜側有機アニオントランスポーター OAT1、OAT3 の典型的な基質（それぞれ *p*-アミノ馬尿酸とベンジルペニシリン）について輸送実験を行った。両化合物は飽和性を示し、相互阻害実験から異なるトランスポーターにより取り込まれることが明らかになった。また、薬物間相互作用が知られている methotrexate と非ステロイド性抗炎症治療薬や probenecid による阻害効果を検討したところ、一部の医薬品では取り込み過程の阻害で薬物間相互作用が説明できることを明らかにした。

A. 研究目的

複数の医薬品が併用される現在の薬物療法では、安全性確保のために薬物間相互作用が生じないことを確認することは必須である。本研究では、トランスポーターが関与する組織移行性・排出過程における薬物間相互作用を定量的に評価するための試験系を確立することを目的とした。

腎近位尿細管ではトランスポーターによる分泌が行われる。probenecid はこの過程を阻害する医薬品としてよく知られている。また、methotrexate (MTX) は大部分が尿中へと排泄される薬物であるが、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)により消失が遅延し、重篤な副作用が生じることが過去報告されている。ラット腎スライスを用いた解析によると、MTX の腎取り込み過程には有機アニオントランスポーターと還元型葉酸トランスポーター (RFC) が関与しており、RFC が薬剤に対して非感受性であるため、取り込み過程のみで薬物間相互作用を説明することは難しいことを示唆する結果を得ている。本研究では、ヒト組織を用いて、MTX と NSAID や probenecid との相互作用の可能性について更に検討を加えた。

B. 研究方法

本研究は東京大学大学院薬学系研究科ならびに東京女子医科大学における倫理委員会の承認を得て行った。文書による同意を得た患者から全摘出を受けた腎臓の正常部を実験に用いた。

腎皮質部の 300 $\mu$ m 厚の切片を調製した。切片を標識化合物とインキュベーションす

ることで取り込みを測定した。種々阻害剤を添加し、阻害効果を測定した。

C. 研究結果

OAT1 基質として *p*-アミノ馬尿酸(PAH) と 2,4-dichlorophenoxyacetate (2,4-D) を、OAT3 基質としてベンジルペニシリン(PCG) と dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) を用いた。いずれの化合物においても飽和性の輸送が観察された。また、PAH と PCG を用いて、相互阻害実験を行い、OAT1 基質と OAT3 基質に対する阻害能は異なり、適当な濃度を選択することで両トランスポーターの寄与率を評価できることを明らかにした。

MTX のヒト腎臓への取り込みは飽和性を示し、PAH や PCG により強く阻害されるのに対して、RFC 基質である 5-methyltetrahydrofolate による阻害効果は非常に弱いものであった。NSAIDs (salicylate, diclofenac, indomethacin, ketoprofen, naproxen, phenylbutazone) による阻害効果を検討したところ、MTX の取り込みは大きく阻害された。臨床投与量における非結合型薬物濃度と比較するために、ヒト腎組織を用いて取り込み過程における  $K_i$  値を測定した。

D. 考察

ヒト腎組織切片を用いた輸送実験により、側底膜側有機アニオントランスポーター (OAT1、OAT3) の基質について飽和性の輸送が確認され、PAH と PCG を阻害剤として用いて、両トランスポーターの寄与率を評価する条件を確立した。