

Table 1. Major reports on pharmacokinetic interaction of statins with CYP3A4 inhibitors (Changes in AUC of statins)

Statins		CYP3A4 inhibitors					
Name of statins	Metabolic enzymes ^{1, 3, 4, 5, 6)}	Itraconazole	Grapefruit juice	Erythromycin	Saquinavir +Ritonavir ^{a)} Nelfinavir	Diltiazem	Others
Atorvastatin	CYP3A4	2.5-4 fold ^{7, 8)}	1.4-2.5 fold ^{9, 10)}	1.33 fold ¹¹⁾	1.7-3.5 fold ^{12, 13)}	b) ¹⁴⁾	1.8 fold (Clarithromycin) ¹⁵⁾
Simvastatin	CYP3A4	10-19 fold ^{1, 16)}	3.6-16 fold ^{17, 18, 19)}	6.2 fold ²⁰⁾	6-31 fold ^{12, 13, 21)}	5 fold ²²⁾	4.6 fold (Verapamil) ²⁰⁾ b) (Clarithromycin) ²³⁾
Lovastatin	CYP3A4	12-20 fold ^{24, 25)}	15 fold ²⁶⁾	b) ²⁷⁾	—	4 fold ²⁸⁾	b) (Clarithromycin) ²⁹⁾
Fluvastatin	CYP2C9	No effects ²⁴⁾	—	No effects ³⁾	—	—	No effects (Ketoconazole) ³⁾ 1.24-1.33 fold (Cimetidine, Ranitidine, Omeprazole) ³⁾
Pravastatin	None	slightly increase - 1.5 fold ^{8, 16)}	No effects ^{9, 10)}	—	0.5 fold ²¹⁾	No effect ²⁸⁾	No effects (Mibefradil) ³⁰⁾
Cerivastatin	CYP3A4 CYP2C8	1.2-1.3 fold ^{8, 31)}	—	No effects ³²⁾	—	—	No effects (Cimetidine, Nifedipine, Omeprazole) ^{32, 33, 34)}
Pitavastatin	CYP2C9 (slightly)	—	1.16 fold ³⁵⁾	—	—	—	
Rosuvastatin	CYP2C9 (slightly)	No effects ³⁶⁾	—	—	—	—	No effects (Ketoconazole) ³⁷⁾

—: No data

a): Saquinavir plus Ritonavir soft gel capsules

b) There were case reports on rhabdomyolysis but no data on blood pharmacokinetic changes of statins.

Table 2. Major reports on pharmacokinetic interaction of statins with the other drugs (Changes in AUC of statins)

Statins		Name of drugs interacted with statins			
Name of statins	Metabolic enzymes ^{1, 3, 4, 5, 6)}	Cyclosporin	Fluconazole	Gemfibrozil	Others
Atorvastatin	CYP3A4	6 fold (activity a) ³⁸⁾	—	—	0.67 fold (Troglitazone) ³⁹⁾ No effects (Azithromycin) ¹⁵⁾
Simvastatin	CYP3A4	3-8 fold ^{40, 41, 42)}	—	2 fold ⁴³⁾	0.1 fold (Rifampicin) ⁴⁴⁾ , 0.6 fold (Troglitazone) ⁴⁵⁾ , No effects (acid form) (Irbesartan) ⁴⁶⁾
Lovastatin	CYP3A4	5-20 fold ^{47, 48)}	—	3 fold ⁴⁹⁾	0.8 fold (Propranolol) ⁵⁰⁾ 1.1-1.54 fold (Diclofenac) ^{3, 55)} , No effects (Tolbutamide, Glibenclamide) ⁵⁶⁾
Fluvastatin	CYP2C9	3-3.3 fold ^{51, 52)}	1.84 fold ⁵³⁾	No effects ⁵⁴⁾	0.5 fold (Rifampicin) ³⁾ No effects (Propranolol) ⁵⁷⁾
Pravastatin	None	5-12 fold ^{47, 58)}	No effects ⁵³⁾	2 fold ⁵⁹⁾	0.77 fold (Propranolol) ⁵⁰⁾ , 0.69 fold (rifampicin) ⁶⁰⁾ No effects (Fenofibrate) ⁶¹⁾
Cerivastatin	CYP3A4 CYP2C8	3-5 fold ⁶²⁾	—	5 fold ⁶³⁾	

Pitavastatin	CYP2C9 (slightly)	4.55 fold ⁶⁴⁾	—	1.44 fold ³⁵⁾	1.18 fold (Fenofibrate) ³⁵⁾
Rosuvastatin	CYP2C9 (slightly)	7.1 fold ⁶⁵⁾	No effects ⁶⁶⁾	1.88 fold ⁶⁷⁾	No effects (Fenofibrate) ⁶⁸⁾

—: No data

a): HMG-CoA reductase inhibitory activity (parent drug and metabolite)

Table 3. Major reports on pharmacokinetic interaction of statins with digoxin (Changes in AUC of digoxin)

Name of Statins	Atorvastatin	Simvastatin	Lovastatin	Fluvastatin	Pravastatin	Cerivastatin	Pitavastatin	Rosuvastatin
AUC of Digoxin	1.15 fold ⁶⁹⁾	1.20 fold ⁷⁰⁾	—	No effects ^{71, 72)}	No effects ⁷³⁾	No effects ⁷⁴⁾	—	No effects ⁷⁵⁾
—: No data								

Table 4. Km of statins for their metabolism, Ki of statins for mexazolam metabolism and Ki of inhibitors for statin metabolism in human liver microsome

Statins	Km of statins (μM)	Ki of statins for mexazolam ⁸³⁾ (μM)	Ki of inhibitors (μM)
Atorvastatin acid lactone	25-30 ⁸²⁾ 1.5-4.0 ⁸²⁾	189 2.54	0.04-0.05 ⁸²⁾ a) 0.03 ⁸²⁾ a)
Simvastatin acid lactone	— 2.1-6.8 ⁸⁴⁾	69.6 2.13	— 0.06-0.08 ⁸⁴⁾ a)
Lovastatin acid lactone	— 7.8-10.3 ⁸⁵⁾	179 2.98	0.25 ⁸⁵⁾ b)
Fluvastatin acid lactone	0.2-0.7, 7.9-50 ⁸⁶⁾ —	289 7.10	~0.25 ⁸⁶⁾ c) —
Pravastatin acid lactone	4900-21000 ⁸⁵⁾ —	No inhibition 115	— —
Cerivastatin acid lactone	— —	46.3 2.18	— —

a): Itraconazole

b): Ketoconazole

c): Sulfaphenazole

平成 19 年 / 月 30 日

医療薬学・投稿論文採用通知

齋藤 充生 殿

日本医療薬学会

『医療薬学』編集委員会

委員長 奥田 真弘

下記の論文は，【 ミニレビュー 】として採用することに決定
致しましたのでご通知致します。

受付番号 No. 225

論文題名 スタチン系薬剤の他剤との
臨床及び非臨床薬物動態学的
相互作用の比較

現行の添付文書に対する病院薬剤師の意識調査

Investigation of the attitude of hospital pharmacists toward current Japanese package
inserts

齋藤充生*、平田睦子、浦野勉、三宅真二、長谷川隆一

Mitsuo Saito*, Mutsuko Hirata-Koizumi, Tsutomu Urano, Shinji Miyake, Ryuichi
Hasegawa

国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部

東京都世田谷区上用賀 1-18-1

Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences

1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

サマリー

A package insert (PI) is a primary source of the healthcare providers. The format of the Japanese PI was dramatically amended in 1997 to be simple and understandable. In order to survey the attitude of hospital pharmacists toward current Japanese PIs and how the Japanese PIs were used, we conducted a mail survey among 320 hospitals in cooperation with the Japanese Society of Hospital Pharmacists. The questionnaire was consisted of general part and detailed part that focused on drug interaction and pharmacokinetics.

Total of 266 responses (83.1%) were collected. The majority of healthcare providers supported the order of the current PI (94.2%). All the responders requested the background information when the PI would be amended. In the drug interaction and pharmacokinetics part, it was revealed that the tabulation format of the drug interaction section was strongly supported (99.2%), despite many of the responders considered detailed information such as concerning drug names, quantitative pharmacokinetic information and specific metabolic enzymes were insufficient. Many of the responders required the comment in the PI when the pharmacokinetic effect was observed in the study using healthy volunteers (67.7%).

In this study, we reviled that healthcare providers wish more informative support on drug interaction, despite the format of the PIs including the tabulation of drug interaction section is highly supported.

We consider that minimal amount of critical information such as the quantitative drug interaction data needs to be reflected in the PI without spoiling the current easily understandable format.

サマリー(和訳)

医療用医薬品の添付文書は、医療従事者の重要な情報源である。

我が国の添付文書の記載内容は、簡潔で分かりやすいことを目的として、平成9年に大幅に改訂された。

我々は、現在の添付文書の問題点及び使用方法を把握するため、(社)日本病院薬剤師会の協力を得て、320施設を対象に、アンケート調査を実施した。質問では、添付文書に関わる全般的な事項と、相互作用・薬物動態に関する情報についての調査を行った。

アンケートでは、266施設(83.1%)より回答が得られた。添付文書の記載順序については、殆どの回答者が支持していた(94.2%)。全ての回答者が使用上の注意の改訂時には、何らかの根拠情報を求めている。相互作用・薬物動態に関する事項としては、相互作用の表形式記載について、現行形式を支持するとの意見が大多数(99.2%)であったが、相互作用欄において、個別医薬品名、定量的な薬物動態の変化率、代謝酵素分子種等の記載は不十分との意見が多かった。臨床における有害事象の発生の十分な情報がない相互作用については、健常人の薬物動態試験で変化がある場合に記載すべきとの回答が多かった(67.7%)。今回実施したアンケート調査により、相互作用欄の表形式を含め、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、薬物間相互作用については、より具体的な情報を求めていることが判明した。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

めには、現在の添付文書の利点である、分かりやすさを損なうことなく、医薬品の相互作用に関する重要な定量的データなどの必要な情報を取り入れる必要があると考えられる。

Key word -- package insert, adequate drug use, drug interaction, clinical pharmacy

緒言

医療用医薬品の添付文書は、医療従事者の基本的な情報源となる非常に重要なものである。添付文書は、薬事法第52条において、用法・用量その他使用及び取扱い上の必要な事項の記載が求められており、処方、調剤の際の参考となるばかりではなく、保険償還の際の査定や、医療訴訟等における医療水準の判定根拠としても使用されている。

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^{1) 2) 3)}。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、このときの改訂では、重要な情報を強調するために、非臨床成績等については、必要最小限としており、必要な情報まで削られてしまっている可能性がある。また、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。

この切り替えから既に、数年が経過していること、現在の添付文書の問題点を明らかにするために、日本病院薬剤師会の協力を得てアンケート調査を実施することとした。

方法

日本病院薬剤師会の協力を得て、全国の中核的な医療機関 320 施設（概ね 200 床以上）を選定し、全般的な事項として添付文書等の利用状況及び様式等に関する事項、相互作用及び薬物動態に関する事項として、相互作用欄及び薬物動態欄の記載事項等の項目について調査を行った。アンケートは選択回答式とし、調査票の送付及び回収は郵送により行った。調査期間は平成 16 年 11 月から 12 月であり、回答回収までの期間は、1 ヶ月とした。

結果

アンケート調査票を送付した 320 施設のうち、266 施設（200～299 床：1.1%、300～499 床：46.8%、500 床以上：51.7%）より回答を得た（回収率 83.1%、回答は 1 施設につき 1 件）。回答の集計にあたり、単一回答とする設問については、全回答に対する % で、複数回答を認めている場合は、施設数で記述を行った。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及び様式等について

「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。複数回答可）」の設問では、有効回答数 1367 件のうち、用法・用量(248 件)、効能・効果(231 件)、副作用(217 件)、相互作用(196 件)がよく参考にされていた。「添付文書情報は主としてどのように入手・管理していますか」(Fig. 1)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 48.2%と、約半数を占め、ついで、「メーカー、卸からその都度入手」(19.4%)、「データベース」(11.5%)、市販医薬品集(9.7%)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. 2)に対しては、94.4%と殆どが紙媒体との回答であった。「添付文書の記載順序について、現在は、重要と思われる順番とされていますが、どのようにすべきとお考えですか」(Fig. 3)の設問では、「現行の記載順でよい」との回答が 94.2%を占め、現在の記載順が高く支持されていた。「緊急安全性情報以外の使用上の注意の改訂については、変更内容のみ記載されている場合がありますが、変更理由及びその根拠を記載する必要がありますか」(Fig. 4)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 54.2%と過半数を占め、ついで、「変更理由及び引用文献等を記載」(23.6%)、「変更理由のみ記載」(21.3%)が続いた。不要とする意見は殆どなかった。

2. 相互作用及び薬物動態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. 5)の設問に対しては、「表形式でよいが不満足(重要度のランク付けが不十分など)」が 60.8% を占めた。しかしながら、「文章記載の方がよい」との回答は 0.8%のみであり、38.4%は「現行でよい」を選択していることを勘案すると、見て分かりやすいことを目的に導入された「一覧表形式」は強く支持されていることが判明した。「添付文書の相互作用欄の記載順序について、最も良いと思われるものを選んでください」(Fig.6)についての設問では、「併用された場合の危険度順」が 54.8%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 37.3%であった。「添付文書の相互作用に関する薬剤の記載について、クラスエフェクトと考えられる相互作用に関して、グループ化(「アゾール系抗真菌薬」、「フィブレート系薬剤」など)して記載されているものがありますが、どのようにお考えですか」(Fig. 7)に関する設問では、「グループ名と個別薬物名を列記」(68.3%)、「グループ記載(代表的な薬剤名のみ記載)」(27.1%)の回答が主であった。

「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、どのように情報提供するのが適切と思いますか」の情報提供についての設問(Fig. 8)では、「添付文書の相互作用欄(一覧表)」(67.7%)、「インタビューフォームに記載」(25.9%)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 0.8%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）、どのように情報提供するのが適切だと思いますか」（Fig. 9）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35.1%となり、「添付文書の相互作用欄（一覧表）」は21.5%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、どのように情報提供するのが適切だと思いますか」（Fig. 10）については、「使用上の注意のその他の注意」（41.9%）、「インタビューフォームに記載」（29.8%）、「添付文書の相互作用欄（一覧表）」（21.9%）の順であり、*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おり、メカニズムに照らして同様の相互作用が否定できない場合、どのように情報提供するのが適切だと思いますか」（Fig. 11）については、「添付文書の相互作用欄（一覧表）」が69.5%を占め、21.4%は添付文書ではなく「インタビューフォームに記載」との回答であった。「その他の回答」は「使用上の注意のその他の注意」（2件）であった。

「相互作用欄で臨床薬物動態データ(AUC, C_{max})について、どのように情報提供するのが適切だと思いますか（複数回答可）」の設問に対しては、有効回答数287件中、「変化率と投与条件を記載」（159件）が最も多く、「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」（70件）とする意見はその半数以下であった。

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（ヒトのデータ）が大きい場合、どのように情報提供するのが適切だと思いますか（複数回答可）」については、有効回答数 384 件中、「有害事象又は効果の減弱の報告がある場合」（223 件）が多く、次いで、「有害事象との関連が示唆されている場合」（119 件）であった。また、「食品成分に薬剤との薬理学的な相互作用の可能性が示されている場合（例：抗凝固剤と、血液凝固に影響を与える食品成分）、どのように情報提供するのが適切だと思いますか（複数回答可）」についても同様に有効回答数 412 件中、「有害事象又は効果の減弱の報告がある場合」（227 件）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」（112 件）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（例：抗凝固剤服用者がある食品を摂取して出血）、どのように情報提供するのが適切だと思いますか（複数回答可）」では、有効回答数 383 件中「重篤な結果を引き起こす可能性がある場合」（176 件）、「因果関係が明らかな場合」（167 件）と、添付文書への記載を求める意見が多く、「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」を選択したものはなかった。同様に、「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（例：ハーブ濃縮物をサプリメントとして摂取）、どのように情報提供するのが適切だと思いますか（複数回答可）」については有効回答数 362 件中、「因果関係が明らかな場合」（152 件）、「重篤な結果を引き起こす可能性がある場合」（141 件）に相互作用欄

への記載を求めるとの回答が多く、「日本では使用される可能性が低いので、提供する必要はない」とする意見は2件のみであった。

「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、添付文書の相互作用の項での分子種の記載方法はどれが適切ですか（複数回答可）」(Fig. 12)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」が約半数(54.9%)を占め、「相互作用の項の冒頭」(17.0%)、「上記の両方」(16.3%)を含めると、代謝に関与する分子種名を相互作用欄に記載すべきとの意見が、88.2%を占めた。一方、「後発医薬品の添付文書の相互作用欄の記載は先発医薬品と比べて十分ですか」(Fig. 13)については、「十分である」としたのは27.7%に過ぎず、「必要な情報が欠けている」(40.6%)、「改訂すべき情報が反映されていない」(17.0%)との意見があった。「その他」(11.1%)には「後発医薬品を使用していない」、「メーカーにより異なる」などの意見があった。「薬物動態について、情報がある場合には添付文書の薬物動態欄に記載する必要がある事項（複数回答可）」(Fig. 14)については、有効回答数2131件中「血中動態パラメータ(t_{max} , C_{max} , $t_{1/2}$, AUC)」(222件)、「代謝・排泄経路」(218件)、「肝障害・腎障害における情報」(215件)、「食事の影響」(208件)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」は75件と少なかった。その他の意見として「薬効の持続時間」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」「吸収部位」「妊産婦への投与」「水、オクタノール係数・尿中未変化体排泄率」などがあった。「薬物動態の添付文書での記載について、後発医薬品は先発医薬品と比べて十分ですか（複数回答可）」(Fig.

15)では、有効回答数 526 件中「先発医薬品との同等性比較データがない」(155 件)が最も多く、「動態パラメータが記載されていない」(94 件)、「血中濃度推移のグラフがない」(91 件)となった。「その他」の意見としては、「後発医薬品の採用が少なく判断できない」(16 件)、「製薬会社により差がある」(5 件)「薬物動態の項目がないなど、基本的に問題」(4 件)などがあった。

考察

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全体の記載順序及び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、また、具体的な薬剤名を記載するよう改善を求める意見が多かった。ドイツの一般医に対するアンケート調査では半数以上が、現在の情報提供については重大さ、機序、用量調節について不満足としていること⁴⁾、米国での薬局薬剤師を対象とした調査では、相互作用検出のためのコンピュータ警告システムでは重要な相互作用とそれ以外の相互作用が区別できない点に不満が多かったこと⁵⁾は、これらの情報の必要性の高さを示していると考えられる。

一方、ソリブジン事件直後の旧様式の時期に、フルオロウラシル系薬剤を用いたがん補助療法の市販後試験参加施設の 477 人の医師を対象に行われたアンケート調査⁶⁾では、ソリブジンとフルオロウラシル系抗がん剤との相互作用について添付文書から知ったのは 2.5%