

に過ぎず、また、添付文書上、「両剤の併用を避けること」とされている場合の相互作用の解釈に意識の違いが見られ、相互作用による薬禍防止のために有用な手段として、添付文書における警告や禁忌の明確化を必要とする回答が多数を占めるなど、今回の調査結果と類似の結果が得られている。この原因として、短期間に一斉に行われた添付文書様式改訂では、既に市販されていた医薬品については記載事項の並べ替えなどの表面的な変更にとどまり、必要な情報の追加など、質の面では、十分に改善が行われなかった可能性が考えられる。実際、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^{7) 8) 9)}が報告されている。このように十分な内容の改善がなされなかった要因として、規制当局は様式の変更の指示を行うのみで、個々の添付文書の記載内容の変更については、各企業の自主的な判断に任せられていたことが考えられる。

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、サプリメント、嗜好品を含む食品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。グレープフルーツジュースをはじめとする食品との相互作用については、大きな薬物動態学的な影響がある場合が知られているが^{10) 11) 12) 13)}、医療従事者の意識は一樣ではないとの報告もあり、今後も十分な情報提供が必要と考えられる¹⁴⁾。我が国の添付文書の問題として、特に相互作用に関しては、定量的な変化率に関する文献情報が、反映されていないこと、また、類薬での結果を引用した曖昧な表現がなされており、

特に、米国の添付文書との比較では、定量的数値について、十分な情報が記載されていないことが確認されている^{15) 16)}。

また、相互作用の主要な原因の一つである CYP に関する記載について、全添付文書を対象とした調査では、CYP の記載率が全体の 1 割程度と非常に少なく、一方、最近承認された医薬品では、承認申請時に CYP に関する試験が実施され、CYP に関する記載率も高いことが示されている¹⁷⁾。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いが、出版後、添付文書改訂への反映まで 5 年以上かかる場合も多いことも報告されており¹⁸⁾、添付文書への適切な情報の反映が望まれる。

後発医薬品の薬物動態欄の記載については、平山ら¹⁹⁾及び中村ら²⁰⁾からも同様の報告があるが、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、食後か空腹時か、また、測定タイミング、測定手法の違いなどの試験条件や、試験間のばらつきにより、各試験で標準製剤（先発医薬品）との生物学的同等性が示されていても、試験間で血中動態パラメータの数値に違いが生じることがある。なお、最近、厚生労働省から、後発医薬品についても、生物学的同等性に関する薬物動態データの記載を徹底するよう通知が出されている²¹⁾。

今回のアンケート調査から、理解しやすさを目的として導入された相互作用の表形式に

については、強く支持されていたが、内容については、不十分との意見が多いことが判明した。今回の調査対象は、比較的大規模な病院であり、薬物動態に関する使用頻度、関心が特に高い可能性があり、また、本調査では1施設1回答としたが、回答者の業務内容、職位等の属性について特定していないため、調剤業務担当者、モニタリング担当者、DI担当者などで、関心事項が異なり、アンケート回答者の属性により回答内容が変わる可能性があるが、相互作用の形式や追記すべきデータについては明快な回答が得られており、今回の回答結果を一般に外挿することは妥当と考えられる。表形式の利点を維持しつつ、関与する代謝酵素分子種や、変化率などの必要な事項について追加記載することで、添付文書は、より使いやすく、臨床上有用なものになると考えられる。

謝辞

本研究は、厚生労働科学研究費補助金により実施したものである。

本アンケート調査にご協力いただいた日本病院薬剤師会及び会員に本稿を借りて感謝します。

引用文献

- 1) 厚生省薬務局長, 医療用医薬品添付文書の記載要領について, 薬発第606号, (1997年4月25日).
- 2) 厚生省薬務局安全課長, 医療用医薬品添付文書の記載要領について, 薬安第59号, (1997年4月25日).
- 3) 厚生省薬務局長, 医療用医薬品の使用上の注意記載要領について, 薬発第607号, (1997年4月25日).
- 4) V. Bergk, C. Gasse, R. Schnell, W.E. Haefeli, Requirements for a successful implementation of drug interaction information systems in general practice: results of a questionnaire survey in Germany., *Eur J Clin Pharmacol.*, 60, 595-602 (2004).
- 5) J. Abarca, D.C. Malone, G.H. Skrepnek, R.A. Rehfeld, J.E. Murphy, A.J. Grizzle, E.P. Armstrong, R.L. Woosley., Community pharmacy managers' perception of computerized drug-drug interaction alerts., *J Am Pharm Assoc (Wash DC)*., 46, 148-153 (2006).
- 6) 浜田知久馬, 小出大介, 楠正, 大橋靖雄, Sorivudineの相互作用情報の伝達に関する実態調査, 臨床薬理, 25, 583-596 (1994).

- 7) 山田安彦, 澤田康文, 伊賀立二, 医療用医薬品添付文書における「薬物間相互作用」欄の問題点と解決策, 月刊薬事, 38, 803-810 (1996).
- 8) 西島英利, 併用禁忌データベースの公開について, 日本医師会雑誌, 128, 460-461 (2002).
- 9) 木津純子, 新井あゆみ, 野出忍, 牧村吏恵, 松下智子, 脇祐子, 宮崎智雄, 巨勢典子, 堀誠治, 医薬品添付文書等における相互作用情報 ニューキノロン系抗菌薬と非ステロイド性抗炎症薬の相互作用を中心として, 医薬品情報学, 5, A26 (2003).
- 10) A. Fugh-Berman., Herb-drug interactions., *Lancet.*, 355, 134-138 (2000).
- 11) R.Z. Harris, G.R. Jang, S. Tsunoda., Dietary effects on drug metabolism and transport., *Clin Pharmacokinet.*, 42, 1071-1088 (2003).
- 12) K. Fujita., Food-drug interactions via human cytochrome P450 3A (CYP3A)., *Drug Metabol Drug Interact.*, 20, 195-217 (2004).
- 13) M. Saito, M. Hirata-Koizumi, M. Matsumoto, T. Urano, R. Hasegawa., Undesirable effects of citrus juice on the pharmacokinetics of drugs: focus on recent studies., *Drug Saf.*, 28, 677-694 (2005).
- 14) 古割公二, 柳川忠二, 佐川賢一, 池田勉, 小坂好男, 依田啓司, 阿部博, 佐藤透, 河野博充, 柴田徹一, 医療従事者の薬物相互作用に関する意識調査ーグレープフルーツと薬物の相互作用についてー, 医療薬学, 31, 1044-1049 (2005).

- 15) M. Saito, M. Hirata-Koizumi, T. Urano, S. Miyake, R. Hasegawa., A literature search on pharmacokinetic drug interactions of statins and analysis of how such interactions are reflected in package inserts in Japan., *J Clin Pharm Ther.*, 30, 21-37 (2005).
- 16) M. Saito, M. Hirata-Koizumi, S. Miyake, R. Hasegawa., 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 (2005).
- 17) 平田睦子, 齋藤充生, 浦野勉, 三宅真二, 長谷川隆一, 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, 国立医薬品食品衛生研究所報告, 123, 12-18 (2005).
- 18) N. Yoshida, A. Yamada, Y. Mimura, J. Kawakami, I. Adachi., Trends in new drug interactions for pharmaceutical products in Japan., *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 15, 421-427 (2006).
- 19) 平山武司, 常田愛子, 黒山政一, 矢後和夫, HMG-CoA還元酵素阻害薬pravastatin sodium 後発医薬品の医薬品添付文書における薬物動態情報のあり方に関する研究, 医療薬学, 30, 770-776 (2004).
- 20) 中村敏明, 福岡美紀, 萱野勇一郎, 後藤伸之, 脇屋義文, 政田幹夫, 後発医薬品の生物学的同等性試験における試験間差, 医療薬学, 31, 158-163 (2005).

- 21) 厚生労働省医薬食品局安全対策課長，後発医薬品に係る情報提供の充実について，薬
食安発第0324006号，(2006年3月24日)．

図の説明

Fig. 1 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（有効回答数 278 件）

Fig. 2 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（有効回答数 266 件）

Fig. 3 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（有効回答数 260 件）

Fig. 4 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（有効回答数 271 件）

Fig. 5 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（有効回答数 263 件）

Fig. 6 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（有効回答数 263 件）

Fig. 7 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」、「フィブラート系薬剤」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（有効回答数 262 件）

Fig. 8 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だと思いますか（有効回答数 263 件）

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、*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（有効回答数 265 件）

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、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（有効回答数 265 件）

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、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（有効回答数 264 件）

Fig. 12 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、有効回答数 264 件）

Fig. 13 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（有効回答数 261 件）

Fig. 14 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、有効回答数 2131 件）

Fig. 15 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、有効回答数 526 件）

Fig. 1

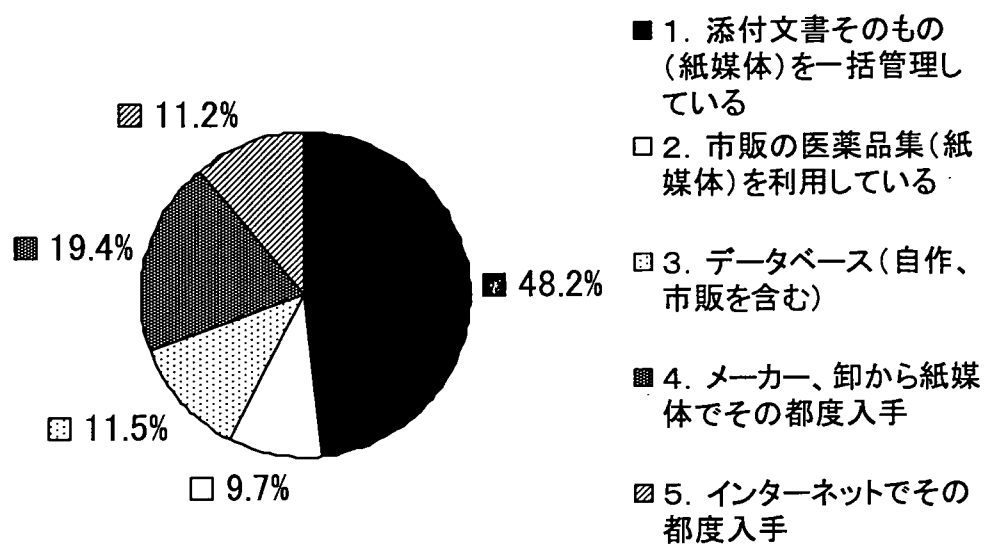


Fig. 2

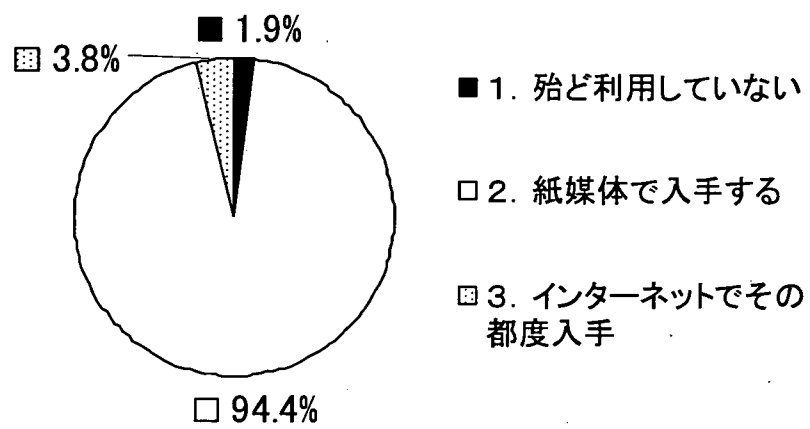


Fig. 3

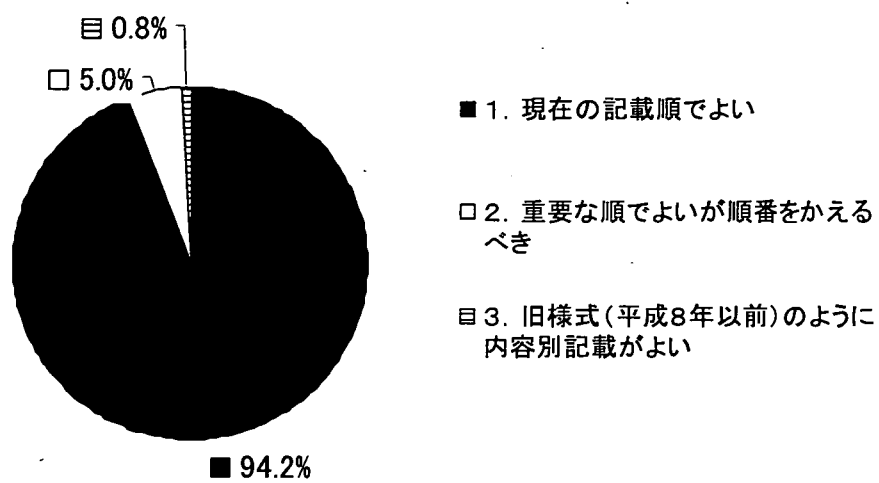


Fig. 4

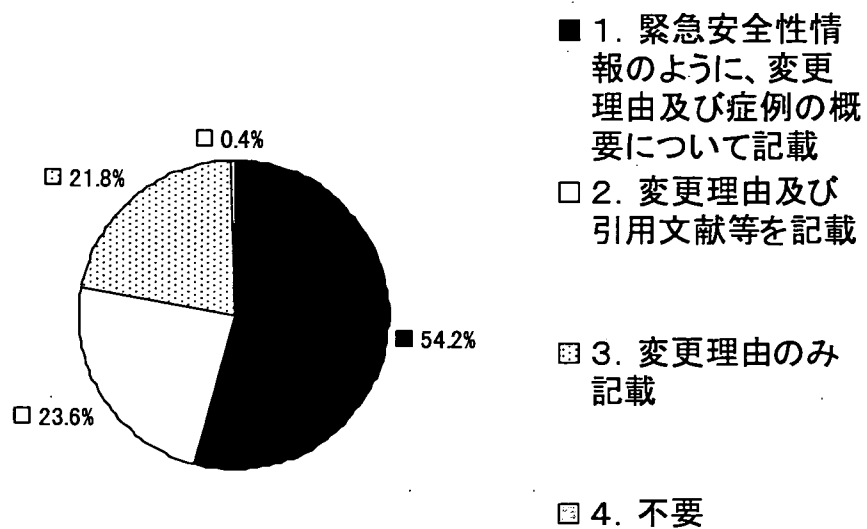


Fig. 5

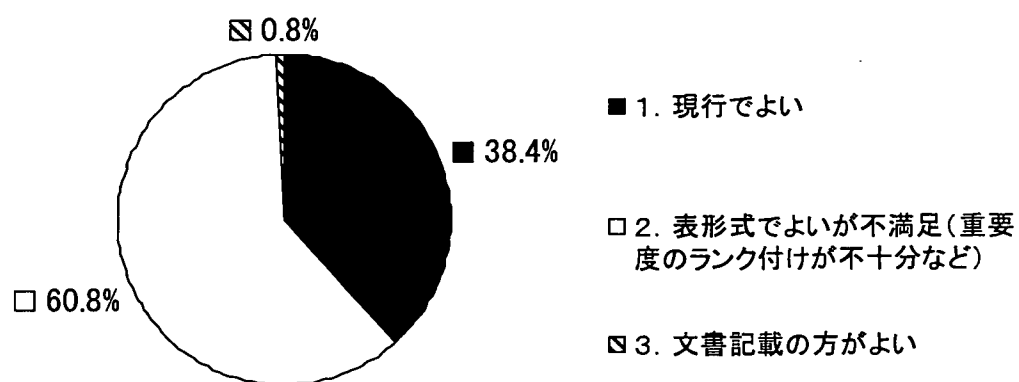


Fig. 6

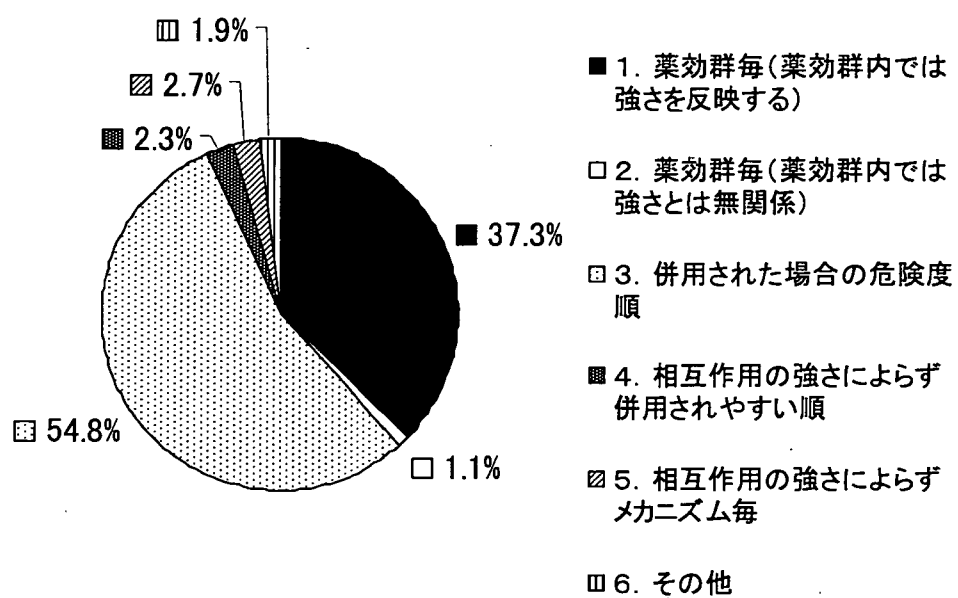


Fig.7

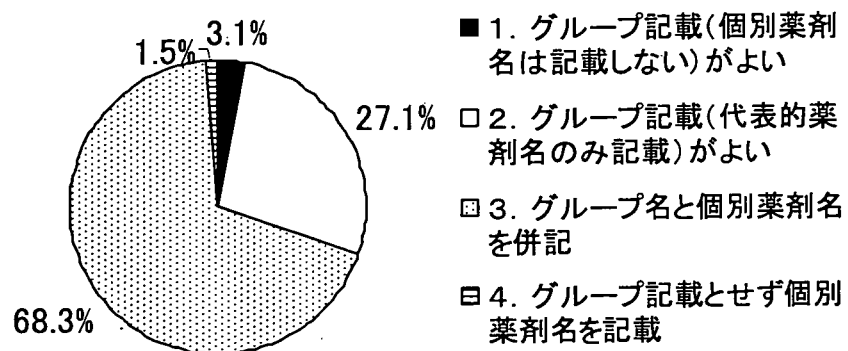


Fig. 8

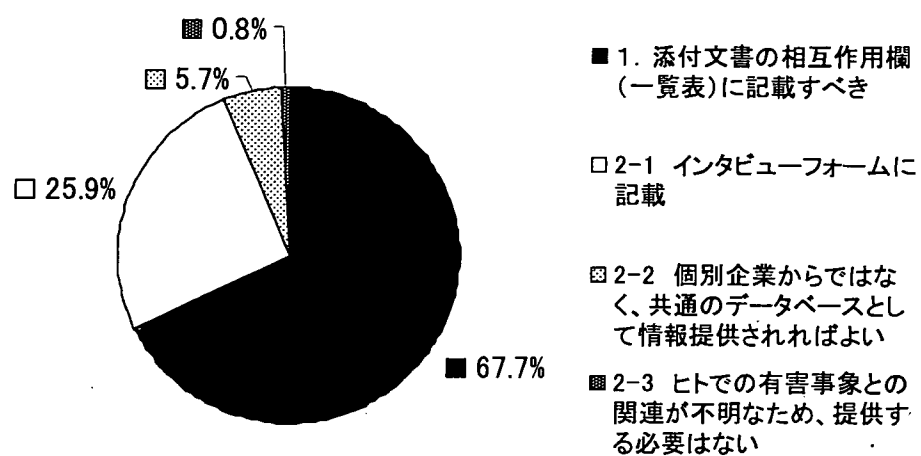


Fig. 9

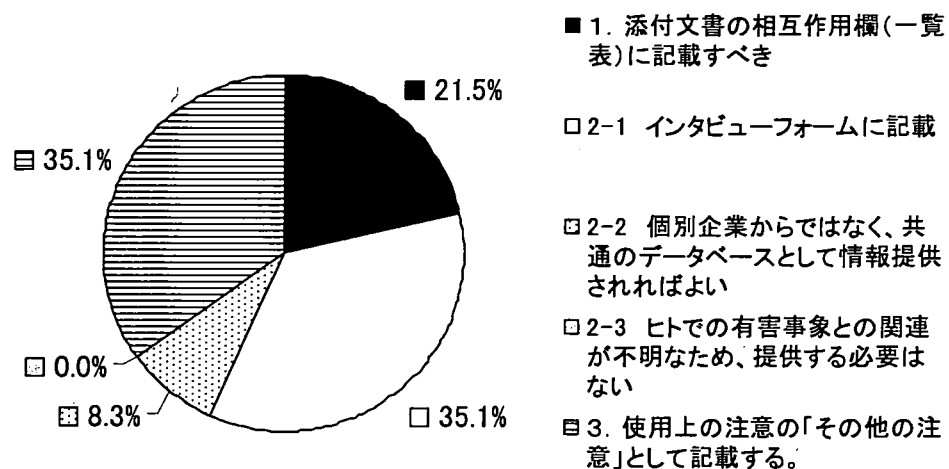


Fig. 10

