

200735005A

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

有害事象に関与する薬物動態相互作用に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 長谷川 隆一

平成20（2008）年 4月

# 目 次

## I. 総括研究報告書

有害事象に関与する薬物動態相互作用に関する研究 -----	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関する研究-----	5
齋藤充生	
2. 抗がん剤併用療法における有害事象発生例の調査・分析に関する研究-----	45
山本弘史、北條泰輔	
3. 医薬品の薬物輸送の評価系確立に関する研究-----	53
杉山雄一	
4. 医薬品の薬物動態相互作用の評価系確立に関する研究-----	55
頭金正博	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	63
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	64
-----------------------	----

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 19 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 齋藤充生 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部主任研究官  
分担研究者 山本弘史 国立がんセンター中央病院 薬剤部長  
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 医薬安全科学部第二室長

研究要旨：薬物相互作用の情報提供に関する研究では、製薬企業及び医師に対して、医療用医薬品の添付文書に関するアンケート調査を実施し、記載順序や相互作用の表形式についてはともによく支持されていた。添付文書改訂について、情報提供のあり方の検討を要する。抗がん剤併用療法についての研究では、トラスツズマブによる重篤な心障害、Infusion Reaction (IR) に対する予測やモニタリングは薬物治療を行う上で重要である。国立がんセンター中央病院における診療録調査を通じ、トラスツズマブ既治療患者における代表的な副作用である心障害、IR 発現状況に関する調査を行い、その関連因子を評価した。また、医薬品の体内動態における薬物間相互作用を予測するための研究で、PPAR $\alpha$ リガンド (WY14643 と ibuprofen) 投与により、経口投与後の methotrexate の血漿中濃度が増加することを見出した。少なくとも mRNA レベルではトランスポーター群の発現変動は見られなかった。さらに、MDR1 遺伝子の 8 Kbp 上流付近に VDR/RXR $\alpha$ による誘導に必須の領域が存在することが明らかとなり、この遺伝子領域を用いることによって P-gp の誘導能を持った *in vitro* アッセイ系を構築した。

A. 研究目的

医療用医薬品の添付文書は医療従事者に対する最も重要な情報伝達手段であり、平成 9 年に様式改訂された。添付文書を作成・管理する製薬企業および実際に処方する内科医師を対象に、添付文書の記載順序、医薬品等相互作用及び薬物動態に関する記載内容について、アンケート調査を実施し、添付文書の作成・改訂上の問題点、処方す

る側から見た添付文書の問題点などについての調査を行った。また、相互作用による有害事象報告をとりまとめた。

抗がん剤併用療法については、乳がんで多剤併用療法の有用性が確立され、標準治療レジメンとして、不可逆的な心毒性を有するアンストラサイクリン含有レジメン及びタキサン系レジメンが中心的な役割を担っている。また予後不良とされる乳がん細胞

の膜蛋白である HER2 蛋白陽性患者においては、上記レジメンに加えたトラスツズマブの投与が標準治療とされている。昨年度はトラスツズマブの心障害、IR の発生状況に関する調査を行った。今年度は、昨年度の調査データを用い、心障害、IR に影響を及ぼす関連因子について解析、評価を行った。

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、NSAIDs と methotrexate との薬物間相互作用として、これまでトランスポーターの競合阻害を解析してきたが、一部の NSAIDs が PPAR $\alpha$  リガンドになることに注目し、NSAIDs と methotrexate との薬物間相互作用には PPAR $\alpha$  による薬物トランスポーターの発現誘導である可能性について検討することを目的とした。

さらに、医薬品による相互作用の発生において重要な要因となる薬物トランスポーターの一つである P-糖タンパク質 (*MDR1*) の活性型ビタミン D3 による誘導を制御している機構を明らかにし、誘導応答を示す培養細胞系の確立を試みた。さらにこのアッセイ系を用いて、P-gp の誘導における個人差の発現が生じる機構についても解析を行った。

## B. 研究方法

添付文書に関する製薬企業向けアンケートは、日本製薬工業協会の協力を得て、会員 78 社に事務局を通じて、アンケート

票を送付した。アンケートは匿名、自記式とし、回答者より郵送により回収した。調査票の入力・解析作業は、(株)リサーチワークスに委託した。内科医師向けアンケートは、(株)プラメドの web アンケートシステムを利用して、600 名にアンケートの案内を発信し、集計を行った。相互作用による有害事象報告は Pubmed により収集した。

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おける診療録を用い抽出したトラスツズマブ投与歴を有する乳がん患者 321 名のうち、初回治療を当院にて施行した患者 313 名を対象とした。心毒性及び IR 発現に影響を及ぼす関連因子を単変量、多変量解析にて評価した。心毒性発現の関連因子は Cox 比例ハザードモデルを用いて単変量解析を行い、関連性が推定された因子を用い多変量解析を行い評価した。また IR 発現の関連因子はロジスティック重回帰モデルを用いて評価した。

医薬品の体内動態における薬物間相互作用を予測するための研究では、PPAR $\alpha$  リガンド(合成リガンド WY14643、ibuprofen)を 3 日間前投与したマウスに、methotrexate を経口投与、静脈内投与し、血漿中濃度の時間推移を測定した。消化管におけるトランスポーターの mRNA 発現量を realtime PCR を用いて定量した。

小腸由来のヒト Caco-2 に、核内受容体のビタミン D 受容体 (VDR) とレチノイド x 受容体 $\alpha$  (RXR $\alpha$ ) を共発現させ、P-gp の遺伝子 (*MDR1* 遺伝子) のプロモーター領域を用いたレポータープラスミドを用いて転写活性を測定した。また、転写調節領

域への VDR/RXR $\alpha$ の結合活性をゲルシフトアッセイで測定した。

#### (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。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

添付文書に関するアンケート調査では、企業、医師ともに、添付文書の記載順序および相互作用の一覧表形式はよく支持されていた。「併用による薬物動態相互作用が大きい場合」の情報提供では、企業の方が、相互作用欄に記載するとの回答が多かった。食品類との相互作用に関し、企業は、薬剤の血中レベルの変動が大きく、かつ、副作用の報告がある場合に相互作用欄に記載するとの回答が多く、副作用との関連が不明な場合にも情報提供するとの回答は殆どなかった。食品類に薬剤との薬理的な相互作用が知られている場合も同様であった。医師では、相互作用がある場合には添付文書に記載すべきとの意見が多く、企業の方が、情報が確定してから記載する傾向が見られた。「代謝・輸送に関連する分子種の遺伝子多型」については、企業、医師ともにあまり回答率は高くなかった。医師で文献や学会発表、臨床報告等が「十分に反映されている」とするのは4割以下であった。相互作用による有害事象報告は86症例あった。

トラスツズマブに関する研究では、患者背景として年齢及びBMI (mean $\pm$ SD)は、それぞれ(54.7 $\pm$ 10.6 才)及び(22.4 $\pm$ 3.3kg/m<sup>2</sup>)であった。心障害発現症例は16名(5.1%)であり、IRは92名(29.4%)であった。心障害関連因子では、単変量解析にて心疾患既往歴あり(相対ハザード比、95%CI、有意確率:8.556、2.412-30.357、P=0.001)、遠隔転移あり(9.612、1.262-73.218、P=0.100)、手術歴あり(5.393、1.215-23.933、P=0.027)の3因子の関連性が推定され、さらにこれらの因子に関し多変量解析を行い、心疾患既往歴あり(オッズ比、95%CI、有意確率:6.027、1.270-5.100、P=0.006)が独立して心障害発現と関連していることが推定された。またIRに影響を及ぼす関連因子では、ロジスティック重回帰モデルを用い解析した結果、抗がん剤治療歴あり(オッズ比、有意確率:2.550、0.008)が他の要因と独立して発現に関与していることが推定された。

体内動態相互作用に関する研究では、WY14643 および ibuprofen 投与群で、経口投与後の methotrexate の血漿中濃度が高く(それぞれ5、1.4倍)なることを見いだした。Methotrexate を静脈内投与ではこの効果は弱く、吸収過程である消化管がこの相互作用が生じる場所と推定された。Methotrexate の消化管吸収は主に十二指腸であることから、十二指腸で methotrexate の消化管吸収に働くトランスポーター群(RFC、PCFT、Mrp3)、排出に働く Mrp2 の mRNA 発現量を比較した。いずれのトランスポーターの発現量も WY14643 投与・非投与群と同程度あり、WY14643 処理による発現誘導は見られなかった。

P-gp に関しては、種々の欠損体レポータージーンを用いた実験から P-gp の遺伝子である *MDR1* の 8 Kbp 上流付近に VDR/RXR $\alpha$  による誘導に必須の領域が存在することが明らかとなった。そこで、この領域への VDR/RXR $\alpha$  の結合を調べたところ、領域内に3箇所 of 結合部位が存在し、それぞれの結合部位は相加的に転写活性に寄与していると考えられた。また、この領域内で見つかった一塩基多型は活性型ビタミン D3 による P-gp の誘導能を低下させたことから、この一塩基多型は P-gp の誘導における個人差の原因の一つである可能性が考えられた。

#### D. 考察・結論

添付文書の記載順序や表形式は、製薬企業、医師ともに高く支持されていた。添付文書改訂に際しては、必要な情報を円滑に提供することが必要と考えられた。重篤副作用を起こす医薬品の組み合わせはデータベース化が必要である。

トラスツズマブに関する研究では、投与による心障害発現関連因子として、心疾患既往歴が推定された。当薬剤による心保護作用の抑制が示唆されており、既往があることにより心障害リスクが高まることが考えられた。IR 発現と抗がん剤治療歴の関連性は、臨床的にも知見はなく今後の詳細な検討が必要である。

体内動態相互作用に関する研究では、WY14643 および ibuprofen の効果は、トランスporter mRNA の発現変動とは異なるメカニズムであることが示唆された。

P-gp に関しては、活性型ビタミン D3 による P-gp の誘導を鋭敏に測定する評価

系を確立するため、P-gp の遺伝子である *MDR1* の転写調節領域を用いたレポーターアッセイ系を構築した。

#### E. 健康危機情報

なし。

#### F. 研究発表

長谷川隆一, 齋藤充生 (2007) 海外で発売中止となった医薬品の国内状況. 日薬理誌, 129, 227.

齋藤充生, 平田睦子, 浦野 勉, 三宅真二, 長谷川隆一 (2007) スタチン系薬剤の他剤との臨床および非臨床薬物動態学的相互作用の比較. 医療薬学, 33, 291-300.

齋藤充生, 平田睦子, 浦野 勉, 三宅真二, 長谷川隆一 (2007) 現行の添付文書に対する病院薬剤師の意識調査. 医療薬学, 33, 442-450.

Nozaki Y, Kusuhara H, Kondo T, Iwaki M, Shiroyanagi Y, Nakayama H, Horita S, Nakazawa H, Okano T, Sugiyama Y (2007) Species difference in the inhibitory effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the uptake of methotrexate by human kidney slices. J Pharmacol Exp Ther, 322, 1162-1170.

Matsushima S, Maeda K, Ishiguro N, Igarashi T, Sugiyama Y Investigation of the inhibitory effects of various drugs on the hepatic uptake of fexofenadine in humans. Drug Metab Dispos, in press.

Kurose, K., Saeki, M., Tohkin, M., Hasegawa, R Thyroid hormone receptor mediates human MDR1 gene expression - identification of the response region essential for gene expression. Arch Biochem Biophys, 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（有害事象に関する薬物動態相互作用に関する研究） 平成19年度分担総括研究報告書

## 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：齋藤 充生（国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部主任研究官）

研究協力者：澤田康文（東京大学大学院情報学環・薬学系研究科 医療情報学講座教授）

**研究要旨** 現行の医療用医薬品の添付文書の問題点を把握するため、製薬企業及び内科医師に対して、記載順序、医薬品等との相互作用及び薬物動態に関する記載内容についてのアンケート調査を実施した。平成9年に改訂された現行の添付文書の記載順序や、相互作用の表形式については、製薬企業、内科医師ともに高く支持されていた。その他の回答についても、製薬企業、内科医師で概ね類似の傾向であった。ファーマコゲノミクス情報については、特に内科医師で必要との回答が少なく、今後の活用のためには臨床現場で役立つ情報の集積が必要と思われた。添付文書の改訂について、製薬企業がやや慎重な立場であり、適切な情報提供のあり方の検討が必要と思われた。一方、2005～2007年の3年間にわたってPubMedを用いて医薬品相互作用と有害事象に関する症例報告を調査した結果、相互作用が疑われる有害事象の報告総数は86症例あった。そのうち向精神・神経薬が他剤との併用により副作用の増強や有効性の喪失で31症例と最も多く、続いて抗凝固剤の作用が併用薬により増強されたものが22症例あった。その他、大規模解析が2件、健常人を用いたPK解析が1件報告されていた。

### A. 研究目的

医療用医薬品の添付文書は医療従事者に対する最も重要な情報伝達手段であり、最新の科学的知見に基づき、かつ、分かりやすく提供される必要がある。我が国においては、ソリブジン事件を踏まえ、平成9年に現行の添付文書記載様式が定められた。本研究に先立ち、厚生労働科学研究班「薬物代謝酵素が関与する医薬品相互作用の添付文書等による適正な情報提供に関する研究」（平成15～16年度）において、処方せんの確認や病棟活動の面から添付文書の相互作用関連記載について関心が高いと思われる病院薬剤師に対して、現行の添付文書、特に添付文書の記載順序、医薬品等相互作用及び薬物動態に関する記載内容についてアンケート調査を実施している<sup>1)</sup>。今年度は、添付文書を作成・管理する製薬企業および実際に処方する内科医師を対象に、同様の項目についてアンケート調査を実施し、添付文書の

作成・改訂上の問題点、処方する側から見た添付文書の問題点などについての調査を行うこととした。

また、日本における医薬品の副作用症例報告は近年個別症例情報もラインリストとして入手が可能となり、有害事象発現に関わる併用被疑薬も記載されるようになった。しかし、有害事象が相互作用の結果として生じたものかどうかについての根拠情報を得ることは出来ないため、医薬品相互作用による有害事象発現の実態を把握することは出来ない。そこで、臨床医学誌に掲載された報告のみが入手可能な有害事象発現相互作用であると考へ、収集し、まとめることとした。

### B. 研究方法

#### 1) 製薬企業向けアンケート

日本製薬工業協会（製薬協）の協力を得て、製薬協加盟78社に、製薬協事務局を通じて、アンケート票を送付した。アンケートは匿名、自記式とし、

回答者より郵送により回収した。調査票の入力・解析作業は、(株)リサーチワークスに委託した。有効回答数は63社であった。(調査期間は平成19年12月1日～17日)

#### 2) 内科医師向けアンケート

(株)プラメドのwebアンケートを利用した。600名にアンケート調査の案内を行い、有効回答数は153であった。集計は(株)プラメドの自動集計システムにより行った。(調査期間は平成20年1月21日～31日)

#### 3) 相互作用による有害事象に関する文献報告

2005～2007年の3年間にわたってPubMedを用いて医薬品相互作用と有害事象に関する症例報告を調査し、取りまとめた。検索はcase、adverse、interactionの3用語を入力し、タイトルから医薬品相互作用と有害事象に関する症例報告と考えられるものを抽出し、文献を入手して要点をまとめた。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、ヒトまたは動物試料を用いないため、倫理上の問題はない。アンケート調査は回答者が特定されないように行った。

### C. 研究結果

アンケート内容は、相互作用欄に関する事項、薬物動態欄に関する事項、添付文書全体に関する事項、インタビューフォームに関する事項、情報伝達に関する事項よりなるが、ここでは、主な結果を示す。

#### 1) 製薬企業アンケート

##### ①回答者の属性

回答者の所属企業についての回答では、内資系企業が73.3%、外資系企業が26.7%であった(図1)。回答者の所属部門は、医薬品情報・学術担当が33.3%、管理部門が27.0%、上記以外の薬事部門が14.3%であった(図2)。

##### ②添付文書情報について

添付文書の記載順序については、「現在の記載順でよい」が98.3%であり、現在の記載順につい

て非常に高く支持されていた(図3)。相互作用欄の一覧表形式については、「現行でよい」が81.7%と多く、「表形式でよいが内容は不十分」の18.3%と合わせると、全員が表形式を支持していた(図4)。相互作用欄の記載順序については、「薬効群毎(強さとは無関係)」が36.5%で最も多く、「併用された場合の危険度順」は17.5%、「メカニズム毎」と「相互作用の発見順」がそれぞれ9.5%であった(図5)。併用による薬物動態変動が大きい場合の情報提供については、「相互作用欄に記載」が89.3%と多数を占め、「インタビューフォームに記載」(8.3%)、「提供しない」(6.7%)との、添付文書で情報提供を行わないとする回答は少数であった(図6)。In vitro試験で強い相互作用が認められた場合の情報提供については、「相互作用欄に記載」(33.3%)、「その他の注意として記載」(28.3%)と、何らかの形で添付文書に記載するとの回答が多く、「提供しない」(15.0%)、「インタビューフォームに記載」(13.3%)は少なかった(図7)。併用で動物実験で重大な副作用が生じる場合の情報提供については、「その他の注意に記載」47.6%、「相互作用欄に記載」33.3%が多く、添付文書に吉舎逸しない(「インタビューフォームに記載」:4.8%、「提供しない」:7.9%)は少なかった(図8)。類薬で临床上の相互作用が知られている場合の情報提供については、「相互作用欄に記載」が76.2%、「提供しない」が15.9%、インタビューフォームに記載が3.2%であり、添付文書に記載しないのは合計で19.1%であった(図9)。

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については、「副作用の報告がある場合に相互作用欄に記載」が87.3%、「副作用との関連が示唆される場合に相互作用欄に記載」が52.4%であったが、「相互作用との関連が不明な場合に相互作用欄に記載」は3.2%であった(図10)。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の情報提供については、「副作用の報告がある場合に相互作用欄に記載」が76.2%、「相互作用との関連が示唆される場



合に相互作用欄に記載」が52.4%と比較的高率であったが、「副作用との関連が不明な場合に相互作用欄に記載」が20.6%と少なかった(図11)。

相互作用に関する薬物代謝・輸送分子種が判明している場合の分子種の記載については、「相互作用の項の冒頭に記載」(33.3%)、「相互作用の項の機序・危険因子欄に記載」(28.6%)、「上記2項目の両方に記載」(27.0%)と、相互作用欄に記載するとの意見が多かった(図12)。

情報がある場合に「臨床症状・措置方法」(相互作用欄)に記載する事項としては、「回避法」77.8%、「発現時の対処法」76.2%が多く、「副作用と血中濃度の相関」も52.4%あった。(図13)。また、情報がある場合に相互作用欄に記載する事項としては、「禁忌・原則禁忌とした根拠」と「併用注意とした根拠」が84.1%と多かった(図14)。情報がある場合に薬物動態欄に記載する事項については、「血中動態パラメータ」が95.0%と非常に高率で、次いで、「代謝・排泄経路」(78.3%)、「肝障害・腎障害における情報」(68.3%)が多かった。「代謝・輸送に関連する分子種名」については、65.0%と比較的多かったが、「代謝・排泄に関連する分子種名」については、40.0%と低かった(図15)。一方、ファーマコゲノミクス情報がある場合の情報提供について、添付文書中の「用法・用量に関する使用上の注意欄に記載」と「その他の注意欄に記載」がそれぞれ33.3%で、「用法・用量欄に記載」(1.7%)も含め、添付文書に記載するとの回答が約7割であったが、「提供する必要なし」(13.3%)、「インタビューフォームに記載」(10.0%)との、添付文書では情報提供しないとの回答も約2割あった(図16)。

副作用情報をもとにした添付文書の改訂(平成9年の添付文書様式改訂後)については、「3例以上ある」が85.0%と多数を占め、「2例以下」(11.7%)と合わせると、殆どの会社で副作用報告に基づく添付文書改訂を行っていることが判明した(図17)。一方、相互作用情報をもとにした添付文書の改訂については、「3例以上ある」は36.7%で、「相手方の会社の依頼で変更」

(16.7%)、「2例以下」(13.3%)であった。「不明」(18.3%)、「改訂事例はない」(15.0%)との回答もあった(図18)。副作用に関する情報を入手した場合の添付文書変更時点に関する設問では、「因果関係が認められた段階」(96.8%)、「国内規制当局から指示があった場合」(81.0%)との回答が多く、「臨床上の副作用を把握した段階」(31.7%)、「国内で症例報告がなされた段階」(23.8%)で改訂を行うとの回答は少なかった(図19)。相互作用による情報を入手した場合の添付文書の変更時点については、「因果関係が認められた場合」(84.1%)、「国内規制当局から指示があった場合」(76.2%)が多かった(図20)。臨床での薬物動態相互作用による副作用の報告入手時の対応については、「関連報告の集積を待つ」が68.3%と最も多く、次いで、「規制当局と相談」(60.0%)、「自社で再確認する」(48.3%)、「外部専門家と相談」(40.0%)で、「特別な対応は行わない」との回答は1.7%と殆どなかった(図21)。また、臨床薬物動態試験での薬物動態相互作用を示唆する報告入手時の対応についても、「関連報告の集積を待つ」が76.7%と最も多く、次いで、「規制当局と相談」(55.0%)、「自社で再確認する」(46.7%)、「外部専門家と相談」(40.0%)であり、「特別な対応は行わない」との回答は1.7%と殆どなかった(図22)。一方、*in vitro*の薬物動態相互作用を示唆する報告入手時の対応では、「関連報告の集積を待つ」が85.0%と増加し、「規制当局と相談」(40.0%)、「自社で再確認する」(41.7%)、「外部専門家と相談」(38.3%)との回答は減り、「特別な対応は行わない」の回答が5.0%に増加した(図23)。添付文書改訂の際に簡素化すべきこととして、「改訂内容を紙媒体以外で周知」(60.0%)、「関係会社との調整を規制当局で一本化」(46.7%)が比較的多かったが、「特に問題になるものはない」との回答も15.0%あった(図24)。添付文書改訂の障害については、過半数を超える回答はなかったが、「関係会社との調整」(40.0%)、「国内規制当局との調整」(36.7%)、「開発元(本国)との調整」(35.0%)が比較的多い回答であった。特に問

題になるものはないとの回答も26.7%で見られた(図25)。

## 2) 内科医師向けアンケート

### ①回答者の属性

回答者の専門領域は、図26に示すように、内科系の各領域に渡っていた。また、回答者の所属は、図27に示すように、民間医療機関が約4割で一番多く、次いで、国公立大学附属病院、公立・公的医療機関であった。

### ②医薬品情報の入手経路

医薬品情報の入手経路は、「添付文書」が82.4%と最も多く、次いで、「MRの説明」(77.8%)、「メーカーからのパンフレット」(66.7%)、「インターネット」(62.7%)であった(図28)。以降のアンケート調査は、添付文書を使用しているとの回答者に対して行った。

### ③添付文書情報について

添付文書の記載順序については、84.9%が「現在の記載順でよい」との回答であり、現在の記載順序は高く支持されていた(図29)。

一方、相互作用の一覧表形式については、「現行でよい」が73.0%、「表形式でよいが内容は不十分」が23.8%であり(図30)、表形式については医師に高く支持されていることが判明した。情報がある場合に相互作用欄(一覧表)に記載すべき項目としては、「禁忌・原則禁忌とした根拠」(87.3%)、「併用注意とした根拠」(80.2%)、「発現時の対処法」(69.8%)、「回避法(予防法・用量調節・初期症状など)」(65.9%)が多かった(図31)。相互作用欄での薬剤の記載方法については、「グループ記載(グループ名と個別薬剤名を併記)」が61.6%、「グループ記載(個別薬剤名は記載しない)」が19.2%、「グループ記載(代表的な薬剤名のみ記載)」が16.0%と、グループ化しての記載を求める意見が多かった(図32)。グループ内での記載順序については、「危険度の順」が80.0%を占めた(図33)。

食品成分(サプリメントを含む)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につい

ては、「添付文書の相互作用欄に記載する」が93.6%と殆どを占めた(図34)。食品成分(サプリメントを含む)に薬剤との薬理的な相互作用が示唆されている場合の情報提供も同様に、「添付文書の相互作用欄に記載する」が96.7%と殆どを占めた(図35)。

併用による薬物動態変動が大きい場合の情報提供について、「相互作用欄(一覧表)に記載する」が48.0%、「添付文書の薬物動態欄に記載する」が44.8%と意見が分かれたが、「添付文書には記載しない」との回答は7.2%に過ぎず、何らかの形で添付文書に記載すべきとの意見であった(図36)。In vitro試験で強い相互作用が認められた場合の情報提供については、「使用上の注意の「その他の注意」として記載」が59.0%と多く、次いで、「添付文書の相互作用欄(一覧表)に記載する」が29.5%であり、「添付文書に記載しない」は11.5%であった(図37)。併用により動物試験で重大な副作用が生じる場合の情報提供についても同様に、「使用上の注意の「その他の注意」として記載」が54.4%と多く、次いで、「添付文書の相互作用欄(一覧表)に記載する」(39.2%)、「添付文書に記載しない」(6.4%)であった(図38)。相互作用に関する薬物代謝・輸送分子種が判明している場合の分子種の記載についての設問では、「相互作用の項の一覧表の中で、機序・危険因子欄に記載」が46.4%と約半数を占め、「相互作用の項の冒頭に記載」の15.3%、「上記(冒頭かつ機序・危険因子)の両方に記載」12.1%、と合わせると、相互作用の項に記載すべきとの意見が73.4%を占めた。一方、「相互作用の項には記載しない(薬物動態の項に記載)」が18.3%、「添付文書には記載しない」が8.1%を占めた(図39)。薬物動態欄に関して、「情報がある場合に添付文書の薬物動態欄に記載するもの」としては、「肝障害・腎障害における情報」が83.3%と最も多く、次いで、「透析の影響」(76.2%)、高齢者における情報」(73.8%)、「血中動態パラメータ」(69.0%)、「代謝・排泄経路」(68.3%)などであった。一方、「代謝・輸送に関連する分子種名」は24.6%、「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13.5%と、回答率が低く、これらの情報の認知度が低いことが伺われた(図40)。ファーマコゲノミクス情報がある場合の情報提供についての回答では、「添付文書のその他の注意欄に記載する」(32.8%)、「添付文書の用法・用量欄に記載する」(29.8%)、「添付文書の用法・用量に関する使用上の注意欄に記載する」(28.0%)の回答がほぼ同じ程度あり、「添付文書には記載しない」は、9.6%のみであった(図41)。

一方、文献や学会発表、臨床報告での副作用や相互作用の報告の反映状況については、「十分に反映されているとはいえない」が64.3%を占めており、不十分との意見が多かった(図42)。

### 3) 相互作用による有害事象に関する文献報告

対象として取り上げた文献件数は2005年が31件、2006年が28件、2007年が26件の合計85件である。このうち10件については、有害事象が発現したとは判断されないものであった。相互作用が疑われる有害事象の報告総数は86症例あり、向精神・神経薬が他剤との併用により副作用の増強や有効性の喪失で31症例と最も多く、続いて抗凝固剤の作用が併用薬により増強されたものが22症例あった。その他、大規模解析が2件、健常人を用いたPK解析が1件あった。

表-1にまとめたように、向精神薬・神経薬が他剤との併用で有害事象を発症した報告は31症例あった。Carbamazepineは代謝酵素であるCYP3A4の阻害剤により血中濃度が増加し、carbamazepine中毒が発症していた(3症例)。一方、SSRIであるcitalopram、fluvoxamine、fluoxetine、あるいはSNRIであるvenlafaxine、duloxetine、atomoxetineは代謝促進剤(rifampin)で作用が減弱し、代謝阻害剤(linezolid、clonidine、dextroamphetamine、venlafaxine)でセロトニン症候群が発症している場合もあるが、セロトニン分泌促進(fentanyl)や薬理的相互作用の場合もあるようである。個別の症例報告ではなく、6種のセロトニンアゴニストとlinezolid(MAO阻害薬)との併用投与で発症したセロトニン症候群の13症例解析の報告がある

が、これは主にセロトニン代謝阻害によると推定されている。Valproic acidは血中濃度が著しく減少し、発作が再発している例が3症例あった。その他、fluvoxamineによるCYP1A2代謝阻害でolanzapineの血中濃度が増加して過流涎の発現、tramadolとmeperidineの併用でドパミンとセロトニンに関連した視覚幻覚、valproic acidの投与でquetiapineの血中濃度増加で筋失調症発症の報告があった。

表-2に抗凝固薬が他剤との併用で有害事象を発症した報告の22症例を示した。1例を除き、他の全てが抗凝固薬の作用が増強された結果、INRの延長あるいは出血が認められている。その機構は一部でwarfarinの代謝酵素であるCYP2C9の抑制あるいはダウンレギュレーションと推定されているが、必ずしも明確ではなく、機構不明又は薬理的相互作用の可能性が高いと考えられている。一方、症例報告ではないが、2000年から2002年の約2年間で4,500人の患者を対象に併用薬の組合せと副作用発現率を調査したところ、warfarinとNSAIDが最も併用患者数が多く、かつその副作用発現率も最大であることが報告された。

心・血管系薬が他剤との併用で有害事象を発症した報告は8症例あった(表-3)。TizanidineはCYP1A2、nifedipine、verapamil、tadalafil及びamiodaroneはCYP3A4、metoprololはCYP2D6の阻害により血中濃度が増加した結果と推定されている。Tizanidineに対するrofecoxibによる影響は健常人の試験でAUCの著しい増加が証明されている。一方、pilsicainideとcetirizineの場合は腎におけるOCT-2とMDRP-1での競合拮抗により両剤の血中濃度が増加した結果であることがin vitroの試験で証明されている。

コレステロール低下薬については、simvastatin、pravastatin、ezetimibeの代謝阻害や取込阻害による血中濃度増加が原因と考えられる筋症又は横紋筋融解症が6症例の報告があった(表-4)。

Digoxinに関しては小腸、毛細胆管または腎排泄部位でのP-gp抑制と推定される機構で血中濃

度が増加し、dioxin中毒の発症した6症例の報告がある(表-5)。一方、P-gp阻害作用のあるSSRIあるいはSNRI(4剤)との併用でdigoxin中毒の発現リスクが増加することを示した大規模解析が報告されている。

HIV治療薬のうちprotease inhibitorはCYP3A4並びにP-gpの阻害により併用薬の血中濃度が増加し、そのための有害事象が発生した例として5症例、UGTの誘導による代謝促進で薬効低下が1症例報告されていた(表-6)。

2剤併用による相互作用で有害事象発症の例としてIFN alpha 2bとgemfibrozilが2症例、gemcitabineとerlotinibが1症例報告されている(表-7)。前者は両薬剤がCYP1A2及び2C19を阻害することによる相互作用の結果であると考察されているが、後者については不明とされている。

その他の8症例を表-8に示した。CyclophosphamideはCYP3A4阻害及びP-gp阻害剤のため内皮細胞内に薬剤が蓄積したため、oxycodoneはCYP3A4誘導剤による代謝促進及びlinezolidはP-gp発現増加で血中濃度が減少し薬効の喪失が、levothyroxineは吸収阻害により薬効低下が、dextromethorphanはCYP2D6代謝阻害で、didanosineも代謝阻害で血中濃度が増加したため毒性が発現したものと疑われた。Baclofen(GABA agonist)については、その常用者にbaclofen無投与下でpropofolを麻酔導入に用いたところ、重篤な発作が発症した。GABAの放出調節を含む両薬剤の薬理相互作用の結果と考察されている。Varenicilineはamphetamineとの併用で、拮抗により薬効減少が生じる。

## D. 考察

### 1) アンケート調査

製薬企業、内科医師ともに、添付文書の記載順序および相互作用の一覧表形式はよく支持されていた。これは、先に実施した病院薬剤師への調査<sup>1)</sup>と同様の結果であり、平成9年に行われた添付文書改訂の様式面は、ニーズにあったものと思われる。

一方、「併用による薬物動態相互作用が大きい場合」の情報提供では、企業の方が、相互作用欄に記載するとの回答が多かった。病院薬剤師の回答は医師よりも企業に類似しており、病院薬剤師の方が、医師よりも薬物動態に関心が高いことが伺えたり。「In vitro試験で強い相互作用が認められた場合」「動物試験で強い相互作用が認められた場合」については、企業、医師ともに、「その他の注意に記載」の回答が多く、類似した結果であった。これは、平成9年の通知<sup>2)3)4)</sup>で、動物試験の毒性に関する事項等はその他の注意に記載するとされていることと一致していた。

一方、食品類との相互作用に関しては、企業は、薬剤の血中レベルの変動が大きく、かつ、副作用の報告がある場合に相互作用欄に記載するとの回答が多く、副作用との関連が不明な場合にも情報提供するとの回答は殆どなかった。食品類に薬剤との薬理的な相互作用が知られている場合も同様であり、添付文書への記載は、副作用報告があってから記載する傾向が伺えた。医師では、相互作用がある場合には添付文書に記載すべきとの意見が多く、企業の方が、情報が確定してから記載する傾向が見られた。

「相互作用に関する薬物代謝・輸送分子種が判明している場合の分子種の記載」については、企業、医師ともに、相互作用欄のいずれか(「相互作用欄の冒頭に記載」「相互作用欄の機序・危険因子欄に記載」「上記2項目の両方に記載」)に記載すると回答が多かった。

ただ、我々が以前に行った添付文書調査<sup>5)</sup>では、承認時期の古い医薬品では関与する分子種の解明がなされていないことが多いことが示されており、既に承認されている医薬品についても情報を積極的に出すための取り組みが必要と考えられた。

「情報がある場合に薬物動態欄に記載する事項」として、企業では95.0%と非常に高率の「薬物動態パラメータ」は、医師では69.0%とそれ程高くなかった。これは、実際に処方の際に薬物動態パラメータが必要になる事例が少ないためと推

測された。一方、「肝障害・腎障害における情報」、「透析の影響」「高齢者における情報」は、企業より医師で回答率が高く、これらの情報が処方の際に必要な事が多いことを示唆している。

「代謝・輸送に関連する分子種の遺伝子多型」については、企業、医師ともにあまり回答率は高くなく、医療の場に十分に浸透していないことが伺われた。

「ファーマコゲノミクス情報がある場合の情報提供」については、企業では「用法・用量欄に記載する」とする回答は少なく、「用法・用量に関する使用上の注意に記載する」又は「その他の注意に記載する」とする回答が多かったが、医師では、「用法・用量欄に記載する」の回答も他の2つと同じ程度見られ、意識の違いが見られた。

企業への質問として、「副作用に関する情報を入力した場合の添付文書の改訂時点」は、「因果関係を認めた場合」と「国内規制当局から指示があった場合」が多く、相互作用に関する情報も同様であった。これは、企業が情報が確実にってから添付文書改訂を行う傾向にあることを示しているが、一方で、医師では、「文献や学会発表、臨床報告等の反映状況」で、「十分に繁栄されている」とするのは35.7%に過ぎなかった。相互作用に関する添付文書改訂情報の解析で、文献報告から添付文書改訂まで5年以上かかっているものが6割近くあるとの報告もあり<sup>6)</sup>、企業の改訂姿勢が慎重すぎる可能性も考えられた。

## 2) 相互作用による有害事象に関する文献報告

医薬品の相互作用による有害事象発現に関する症例報告は、その組合せでの報告が新規、または報告内容(副作用の種類が新規、重篤度が高い、発現の仕方が新規、PKデータを含むなど)に新規性があるためと考えられ、報告の組合せが数的に特に多いことを示しているわけではない。しかし、向精神・神経薬、又は抗凝固薬と他剤との併用による有害事象の症例数はこの3年間で、それぞれ4、8、6症例及び9、6、7症例と特に増加あるいは減少の傾向はなく、これらの2群の薬剤と他剤の相互作用による有害事象発現は頻度が高く、問題で

あることが推定される。なお、大規模解析によれば、warfarinとNSAID及びdigoxinと向精神・神経薬の組合せが問題のようである。医薬品相互作用による有害事象発現機構については、対象薬剤の血中濃度の増加又は減少が証明または推察される場合が比較的多いが、warfarinの場合はむしろPD相互作用の可能性が高いと考えられている。いずれにしても、特に重篤な有害事象の発現は回避すべきであり、そのためには重篤な有害事象を引き起こした再現性の高い組合せについてはデータベース化すべきである。

## E. 結論

ソリブジン事件を契機に導入された添付文書の記載順序や表形式については、製薬企業、医師ともに支持されていた。情報提供のあり方については、製薬企業、医師とも概ね類似した意見であったが、食品、医薬品との相互作用がある場合の添付文書改訂については、医師よりも企業の方が情報の集積を待つ傾向が伺えた。

今後、医師を初めとする医療従事者の必要とする情報を円滑に提供するためのシステムが必要と考えられた。

また、2005-2007年の3年間にPubMedで検索された医薬品相互作用による有害事象の症例は86症例であった。そのうち有害事象発現機構については、対象薬剤の血中濃度の増加又は減少が証明または推察される場合が比較的多かった。

## F. 研究危険情報

該当する事項は認められなかった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

齋藤充生, 平田陸子, 浦野勉, 三宅真二, 長谷川隆一. 現行の添付文書に対する病院薬剤師の意識調査. 医療薬学 33: 442-50 (2007)

齋藤充生, 平田陸子, 浦野勉, 三宅真二, 長谷川隆一. スタチン系薬剤の他剤との臨床および非臨床薬物動態学的相互作用の比較. 医療薬

学 33: 291-300 (2007)

Mutsuko Hirata-Koizumi, Mitsuo Saito, Shinji Miyake, Ryuichi Hasegawa. Adverse events caused by drug interactions involving glucuroconjugates of zidovudine, valproic acid and lamotrigine, and analysis of how such potential events are discussed in package inserts of Japan, UK and USA. *J Clin Pharm Ther.* 32: 177-85 (2007)

長谷川隆一、齋藤充生 海外で発売中止となった医薬品の国内状況 日薬理誌 129: 227 (2007)

#### 参考文献

1. 齋藤充生, 平田睦子, 浦野勉, 三宅真二, 長谷川隆一. 現行の添付文書に対する病院薬剤師の意識調査. *医療薬学* (2007) 33: 442-50.
2. 厚生省薬務局長通知: 医療用医薬品添付文書の記載要領について 平成9年4月25日薬発第606号
3. 厚生省薬務局安全課長通知: 医療用医薬品添付文書の記載要領について 平成9年4月25日薬安第59号
4. 厚生省薬務局長通知: 医療用医薬品の使用上の注意記載要領について 平成9年4月25日薬発第607号
5. 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. (2005) 123: 12-8
6. Yoshida N, Yamada A, Mimura Y, Kawakami J, Adachi I.: Trends in new drug interactions for pharmaceutical products in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* (2006) 15: 421-7
- gemfibrozil in a patient with malignant melanoma. *Clin Ther.* 2005 Dec;27(12):1942-8.
2. Kelly M, Moran J, Byrne S. Formation of rectus sheath hematoma with antibiotic use and warfarin therapy: a case report. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005 Dec;3(4):266-9.
3. Ornetti P, Ciappuccini R, Tavernier C, Maillefert JF. Interaction between paracetamol and oral anticoagulants. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Dec;44(12):1584-5.
4. Kisch E, Segall HS. Interaction between simvastatin and L-thyroxine. *Ann Intern Med.* 2005 Oct 4;143(7):547.
5. Malone DC, Hutchins DS, Hauptert H, Hansten P, Duncan B, Van Bergen RC, Solomon SL, Lipton RB. Assessment of potential drug-drug interactions with a prescription claims database. *Am J Health Syst Pharm.* 2005 Oct 1;62(19):1983-91.
6. Chouhan UM, Chakrabarti S, Millward LJ. Simvastatin interaction with clarithromycin and amiodarone causing myositis. *Ann Pharmacother.* 2005 Oct;39(10):1760-1.
7. Mondillo S, Ballo P, Galderisi M. Rosuvastatin-acenocoumarol interaction. *Clin Ther.* 2005 Jun;27(6):782-4.
8. Lotrich FE, Rosen J, Pollock BG. Dextromethorphan-induced delirium and possible methadone interaction. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005 Mar;3(1):17-20.
9. Isaacs K, Haim N. Adverse interaction between capecitabine and warfarin resulting in altered coagulation parameters and bleeding: case report and review of the literature. *J Chemother.* 2005 Jun;17(3):339-42.
10. Koshman SL, Lalonde LD, Burton I, Tymchak WJ, Pearson GJ. Supratherapeutic response to ezetimibe administered with cyclosporine. *Ann Pharmacother.* 2005 Sep;39(9):1561-5.
11. Janney LM, Waterbury NV. Capecitabine-warfarin interaction. *Ann Pharmacother.*

#### 相互作用による有害事象に関する文献

1. Wong SF, Jakowatz JG, Taheri R. Potential drug-drug interaction between interferon alfa-2b and

- 2005 Sep;39(9):1546-51.
12. Bonilla Porrás M, Lucena Campillo MA, Delgado Silveira E, Ramallal Jimenez Del Llano MC, Garcia Diaz B. [Digitalis intoxication secondary to treatment with clarithromycin] *Farm Hosp.* 2005 May-Jun;29(3):209-13.
  13. Alayli G, Cengiz K, Canturk F, Durmus D, Akyol Y, Menekse EB. Acute myopathy in a patient with concomitant use of pravastatin and colchicine. *Ann Pharmacother.* 2005 Jul-Aug;39(7-8):1358-61.
  14. Peytavin G, Gautran C, Otoul C, Cremieux AC, Moulaert B, Delatour F, Melac M, Strolin-Benedetti M, Farinotti R. Evaluation of pharmacokinetic interaction between cetirizine and ritonavir, an HIV-1 protease inhibitor, in healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005 Jun;61(4):267-73.
  15. Kounas SP, Letsas KP, Sideris A, Efraimidis M, Kardaras F. QT interval prolongation and torsades de pointes due to a coadministration of metronidazole and amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005 May;28(5):472-3.
  16. Hassan Y, Awaisu A, Aziz NA, Ismail O. The complexity of achieving anticoagulation control in the face of warfarin-phenytoin interaction: an Asian case report. *Pharm World Sci.* 2005 Feb;27(1):16-9.
  17. Page RL 2nd, Klem PM, Rogers C. Potential elevation of tacrolimus trough concentrations with concomitant metronidazole therapy. *Ann Pharmacother.* 2005 Jun;39(6):1109-13.
  18. Manikandan S, Sinha PK, Neema PK, Rathod RC. Severe seizures during propofol induction in a patient with syringomyelia receiving baclofen. *Anesth Analg.* 2005 May;100(5):1468-9.
  19. Davis DA, Fugate SE. Increasing warfarin dosage reductions associated with concurrent warfarin and repeated cycles of 5-Fluorouracil therapy. *Pharmacotherapy.* 2005 Mar;25(3):442-7.
  20. Kukoyi O, Argo TR, Carnahan RM. Exacerbation of panic disorder with rifampin therapy in a patient receiving citalopram. *Pharmacotherapy.* 2005 Mar;25(3):435-7.
  21. Ikeda H, Murakami T, Takano M, Usui T, Kihira K. Pharmacokinetic interaction on valproic acid and recurrence of epileptic seizures during chemotherapy in an epileptic patient. *Br J Clin Pharmacol.* 2005 May;59(5):593-7.
  22. Kick A, Bertoli R, Moschovitis G, Caduff Janosa P, Cerny A. [Extreme sinus bradycardia (30/min) with acute right heart failure under tizanidine (Sirdalud). Possible pharmacological interaction with rofecoxib (Vioxx)] *Med Klin (Munich).* 2005 Apr 15;100(4):213-6.
  23. Morita N, Kashihara K, Tagashira H, Otsuka H, Yoneda K, Murase T, Tsujikawa T, Furutani S, Furutani K, Minato M, Nishitani H. Two cases of retroperitoneal hematoma caused by combination of anticoagulant therapy and 5-fluorouracil. *J Med Invest.* 2005 Feb;52(1-2):114-7.
  24. Hirata S, Izumi S, Furukubo T, Ota M, Fujita M, Yamakawa T, Hasegawa I, Ohtani H, Sawada Y. Interactions between clarithromycin and digoxin in patients with end-stage renal disease. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005 Jan;43(1):30-6.
  25. Geronimo-Pardo M, Cuartero-del-Pozo AB, Jimenez-Vizuete JM, Cortinas-Saez M, Peyro-Garcia R. Clarithromycin-nifedipine interaction as possible cause of vasodilatory shock. *Ann Pharmacother.* 2005 Mar;39(3):538-42.
  26. Coves-Orts FJ, Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Murcia-Lopez A, Palacios-Ortega F. Acute seizures due to a probable interaction between valproic acid and meropenem. *Ann Pharmacother.* 2005 Mar;39(3):533-7.
  27. Vander T, Odi H, Bluvstein V, Ronen J, Catz A. Carbamazepine toxicity following Oxybutynin and Dantrolene administration: a case report. *Spinal Cord.* 2005 Apr;43(4):252-5.
  28. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Herrmann N, Laupacis A. A population-based assessment of the potential interaction between serotonin-specific

- reuptake inhibitors and digoxin. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Jan;59(1):102-7.
29. Reed M, Wall GC, Shah NP, Heun JM, Hicklin GA. Verapamil toxicity resulting from a probable interaction with telithromycin. *Ann Pharmacother*. 2005 Feb;39(2):357-60.
30. Galatti L, Fioravanti A, Salvo F, Polimeni G, Giustini SE. Interaction between tadalafil and itraconazole. *Ann Pharmacother*. 2005 Jan;39(1):200.
31. Ito MK. (2005) Comment: suprathreshold response to ezetimibe administered with cyclosporine., *Ann Pharmacother*. 2005 Dec;39(12):2141, ; author reply 2142. Epub 2005 Nov 15.
32. Sheehan NL, Brouillette MJ, Delisle MS, Allan J. Possible interaction between lopinavir/ritonavir and valproic Acid exacerbates bipolar disorder. *Ann Pharmacother*. 2006 Jan;40(1):147-50.
33. Karunatilake H, Buckley NA. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine and oxycodone. *Ann Pharmacother*. 2006 Jan;40(1):155-7.
34. Phillips S, Barr A, Wilson E, Rockall TA, Stebbing JF. Two cases of retroperitoneal haematoma caused by interaction between antibiotics and warfarin. *Emerg Med J*. 2006 Jan;23(1):e8.
35. Lee HK, Lewis LD, Tsongalis GJ, McMullin M, Schur BC, Wong SH, Yeo KT. Negative urine opioid screening caused by rifampin-mediated induction of oxycodone hepatic metabolism. *Clin Chim Acta*. 2006 May;367(1-2):196-200.
36. Kotb R, Vincent I, Dulioust A, Peretti D, Taburet AM, Delfraissy JF, Goujard C. Life-threatening interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Eur J Haematol*. 2006 Mar;76(3):269-71.
37. Simard C, Poirier P. Ezetimibe-associated myopathy in monotherapy and in combination with a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Can J Cardiol*. 2006 Feb;22(2):141-4.
38. Yildirim Y, Ozyilkan O, Akcali Z, Basturk B. Drug interaction between capecitabine and warfarin: a case report and review of the literature. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006 Feb;44(2):80-2.
39. Marraffa JM, Lang L, Ong G, Lehmann DF. Profound metoprolol-induced bradycardia precipitated by acetaminophen-propoxyphene. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 Mar;79(3):282-6.
40. Ricourte B, Guirguis A, Taylor HC, Zabriskie D. Simvastatin-amiodarone interaction resulting in rhabdomyolysis, azotemia, and possible hepatotoxicity. *Ann Pharmacother*. 2006 Apr;40(4):753-7.
41. Hori T, Makabe K, Nemoto K, Asada T. Hypersalivation induced by olanzapine with fluvoxamine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Jun;30(4):758-60.
42. Tsuruoka S, Ioka T, Wakaumi M, Sakamoto K, Ookami H, Fujimura A. Severe arrhythmia as a result of the interaction of cetirizine and pilsicainide in a patient with renal insufficiency: first case presentation showing competition for excretion via renal multidrug resistance protein 1 and organic cation transporter 2. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 Apr;79(4):389-96.
43. Beltinger J, Haschke M, Kaufmann P, Michot M, Terracciano L, Krahenbuhl S. Hepatic veno-occlusive disease associated with immunosuppressive cyclophosphamide dosing and roxithromycin. *Ann Pharmacother*. 2006 Apr;40(4):767-70.
44. Segal R, Pilote L. Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. *CMAJ*. 2006 Apr 25;174(9):1281-2.
45. Grubisic-Cabo F, Vrdoljak E (2006) Drug-induced hepatitis in a patient with malignant melanoma treated with interferon alfa 2b adjuvantly who had been administered gemfibrozil in therapy. *Med Oncol*;23(1):121-4.
46. Touzot M, Beller CL, Touzot F, Louet AL, Piketty C (2006) Dramatic interaction between levothyroxine



- and lopinavir/ritonavir in a HIV-infected patient. *AIDS*;20(8):1210-2.
47. Chonlahan J, Halloran MA, Hammonds A. Leflunomide and warfarin interaction: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2006 Jun;26(6):868-71.
  48. Garwood CL, Van Schepen KA, McDonough RP, Sullivan AL. Increased thyroid-stimulating hormone levels associated with concomitant administration of levothyroxine and raloxifene. *Pharmacotherapy*. 2006 Jun;26(6):881-5.
  49. Bates DE, Herman RJ. (2006) Carbamazepine toxicity induced by lopinavir/ritonavir and nelfinavir. *Ann Pharmacother*. Jun;40(6):1190-5.
  50. Busenbark LA, Cushnie SA (2006) Effect of Graves' disease and methimazole on warfarin anticoagulation. *Ann Pharmacother*. 2006 Jun;40(6):1200-3.
  51. Iida R, Otsuka Y, Matsumoto K, Kuriyama S, Hosoya T (2006) Pseudoaldosteronism due to the concurrent use of two herbal medicines containing glycyrrhizin: interaction of glycyrrhizin with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Clin Exp Nephrol*. 2006 Jun;10(2):131-5.
  52. Wilouin F, Baune B, Lidove O, Papo T, Farinott R (2006) [Fluidione-acetaminophen interaction: A case report] *Therapie*. 2006 Jan-Feb;61(1):75-7.
  53. Adan-Manes J, Novalbos J, Lopez-Rodriguez R, Ayuso-Mateos JL, Abad-Santos F. (2006) Lithium and venlafaxine interaction: a case of serotonin syndrome. *J Clin Pharm Ther*. 2006 Aug;31(4):397-400.
  54. Backman JT, Karjalainen MJ, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ. Rofecoxib is a potent inhibitor of cytochrome P450 1A2: studies with tizanidine and caffeine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Sep;62(3):345-57.
  55. Nalli N, Stewart-Teixeira L, Dipchand AI. Amiodarone-sirolimus/tacrolimus interaction in a pediatric heart transplant patient. *Pediatr Transplant*. 2006 Sep;10(6):736-9.
  56. Keegan MT, Brown DR, Rabinstein AA. Serotonin syndrome from the interaction of cyclobenzaprine with other serotonergic drugs. *Anesth Analg*. 2006 Dec;103(6):1466-8.
  57. Baath NS, Hong J, Sattar SP. (2006) Possible carbamazepine toxicity with terbinafine. *Can J Clin Pharmacol*;13(2):e228-31. Epub 2006 Jul 4.
  58. Huang V, Gortney JS. (2006) Risk of serotonin syndrome with concomitant administration of linezolid and serotonin agonists. *Pharmacotherapy*, 26(12):1784-93.
  59. Momo K, Homma M, Kohda Y, Ohkoshi N, Yoshizawa T, Tamaoka A. (2006) Drug interaction of tizanidine and ciprofloxacin: case report. *Clin Pharmacol Ther*, 80(6):717-9.
  60. Steinberg M, Morin AK (2007) Mild serotonin syndrome associated with concurrent linezolid and fluoxetine. *Am J Health Syst Pharm*, 64(1):59-62.
  61. Alsheikh-Ali AA, Karas RH (2007) Safety of Lovastatin/Extended Release Niacin Compared With Lovastatin Alone, Atorvastatin Alone, Pravastatin Alone, and Simvastatin Alone (from the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System). *Am J Cardiol*, 99(3): 379-381.
  62. Gebhart BC, Barker BC, Markewitz BA (2007) Decreased serum linezolid levels in a critically ill patient receiving concomitant linezolid and rifampin. *Pharmacotherapy*, 27(3):476-9.
  63. Tseng AL, Salit IE (2007) CD4+ cell count decline despite HIV suppression: a probable didanosine-valganciclovir interaction. *Ann Pharmacother*, 41(3):512-7.
  64. Bond GR, Garro AC, Gilbert DL (2007) Dyskinesias associated with atomoxetine in combination with other psychoactive drugs. *Clin Toxicol (Phila)*, 45(2):182-185.
  65. Ailawadhi S, Sung KW, Carlson LA, Baer MR. (2007) Serotonin syndrome caused by interaction

- between citalopram and fentanyl. *J Clin Pharm Ther*, 32(2):199-202.
66. Kiley CA, Cragin DJ, Roth BJ (2007) Omeprazole-associated digoxin toxicity. *South Med J*, 100(4):400-2. *South Med J*. 2007 Apr;100(4):345-6.
67. Huang SS, Jou SH, Chiu NY (2007) Catatonia associated with coadministration of tramadol and meperidine. *J Formos Med Assoc*, 106(4):323-326.
68. Bhumbra NA, Sahloff EG, Oehrtman SJ, Horner JM (2007) Exogenous Cushing syndrome with inhaled fluticasone in a child receiving lopinavir/ritonavir. *Ann Pharmacother*, 41(7):1306-1309.
69. Izquierdo MJ, Rodrigo E, de Cos MA, Arias M (2007) [Leukopenia in kidney transplantation resulting from the interaction between mycophenolate mofetil and valganciclovir] *Nefrologia*. 2007;27(2):232-3. [Article in Spanish]
70. Westergren T, Johansson P, Molden E (2007) Probable warfarin-simvastatin interaction. *Ann Pharmacother*. 2007 Jul;41(7):1292-5.
71. Hasan SA (2007) Interaction of doxycycline and warfarin: an enhanced anticoagulant effect. *Cornea*, 26, 742-743.
72. St Germain RM, Yigit S, Wells L, Giratto JE, Salazar JC (2007) Cushing syndrome and severe adrenal suppression caused by fluticasone and protease inhibitor combination in an HIV-infected adolescent. *AIDS Patient Care STDS*, 21, 373-377.
73. Schmidt GA, Hoehns JD, Purcell JL, Friedman RL, Elhawi Y (2007) Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to concomitant use of simvastatin, amiodarone, and atazanavir. *J Am Board Fam Med*, 20, 411-416.
74. Franzoni E, Sarajlija J, Garone C, Malaspina E, Marchiani V (2007) No kinetic interaction between levetiracetam and cyclosporine: a case report. *J Child Neurol*, 22, 440-442.
75. Habermeyer B, Rabovsky K, Jentzsch C, Pinard K, Muller-Spahn F. (2007) Cervical dystonia due to interaction of valproic acid and quetiapine. *J Clin Psychopharmacol*, 27, 396-397.
76. Vadlamudi RS, Smalligan RD, Ismail HM (2007) Interaction between warfarin and levofloxacin: case series. *South Med J*. 100(7), 720-724.
77. Boeck S, Hausmann A, Reibke R, Schulz C, Heinemann V (2007) Severe lung and skin toxicity during treatment with gemcitabine and erlotinib for metastatic pancreatic cancer. *Anticancer Drugs*, 18, 1109-1111.
78. Holm L, Jansson A, Noher H. (2007) Warfarin-bosentan interaction. Risk of big INR changes. *Lakartidningen*. 2007 Aug 8-21;104(32-33):2248.
79. Lasocki A, Vote B, Fassett R, Zamir E (2007) Simvastatin-induced rhabdomyolysis following cyclosporine treatment for uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 15, 345-346.
80. Ebraert H, Salu P (2007) Toxic uveitis caused by pharmacodynamic interactions of Rifabutin and protease inhibitors: a case report. *Bull Soc Belge Ophtalmol*;(303):57-60.
81. Hollis CP, Thompson A (2007) Acute dyskinesia on starting methylphenidate after risperidone withdrawal. *Pediatr Neurol*, 37(4):287-8.
82. Harmsze AM, Deneer VH, Wiltink EH (2007) [Prolonged diminished effect of coumarin derivatives after use of rifampicin] [Article in Dutch] *Ned Tijdschr Geneesk*. Sep 1;151(35):1945-9.
83. Caci H, Baylé F (2007) A case of disulfiram-methylphenidate interaction: implications for treatment. *Am J Psychiatry*. 2007 Nov;164(11):1759.
84. Whitley HP, Moorman KL (2007) Interference with smoking-cessation effects of varenicline after administration of immediate-release amphetamine-dextroamphetamine. *Pharmacotherapy*, 27(10):1440-5.
85. Kim KY, Frey RJ, Epplen K, Foruhari F (2007) Interaction between warfarin and nafcillin: case

report and review of the literature. *Pharmacotherapy*,  
27(10):1467-70.

図1 回答者の種類

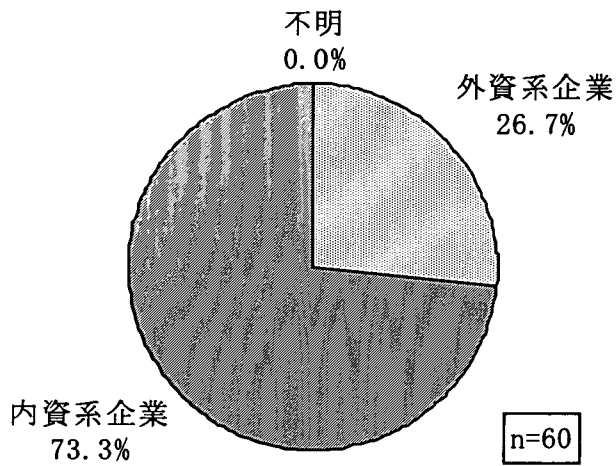


図2 回答者の所属部門

