

is glucuronidation in humans (57). The latest mechanistic experimental studies using rats and monkeys showed no effect of carbapenem-like antibiotics on UGT activity toward valproic acid, but marked inhibition of hydrolysis of the glucuronoconjugates back to valproic acid (58).

Reduction of the therapeutic effect of valproic acid was also reported in a patient with bipolar disorder with initiation of HIV treatment with lopinavir/ritonavir, zidovudine and lamivudine (26). This patient showed an approximately 50% decrease in blood valproic acid level and became increasingly manic 21 days after starting antiretroviral therapy. The authors cited ritonavir as the most likely cause because of the decrease in blood concentrations of the other drugs, principally eliminated via glucuronidation (zidovudine, lamotrigine, ethinyl oestradiol, as shown in Table 1), by ritonavir (17, 30, 54). As increase in hepatic UGT activity towards ethinyl oestradiol has reported in rats given ritonavir orally for 14 days (59), the mechanism is likely to be ritonavir-mediated induction of glucuronidation of valproic acid.

Oral contraceptives were also reported to decrease blood concentrations of lamotrigine and temazepam, whose major route of elimination is glucuronidation. Five cases of increased frequency/recurrence of seizures, associated with a 40–60% decrease in plasma levels of lamotrigine 5 days to 2 months after starting co-medication with oral contraceptives, have been reported (28). On the other hand, two epileptic patients co-administered lamotrigine and oral contraceptives, developed adverse effects associated with lamotrigine monotherapy such as nausea, vomiting and dizziness. These effects were associated with a 2.5- to 3.6-fold increase in the plasma level of lamotrigine 1–4 weeks after the discontinuation of oral contraceptives. For temazepam, the AUC were 40% lower in healthy women taking oral contraceptives than that of a group of control women (32). In that comparative study, there were no differences in psychomotor or memory function between the two groups, but users of oral contraceptives were less sedated during the first 2 h of temazepam treatment (33). Most oral contraceptives contain a combination of an oestrogen, ethinyl oestradiol and a progestogen (60). A recent prospective study showed that ethinyl oestradiol reduced serum lamotrigine concentrations but progestogens did

not (60). Therefore, the interactions of lamotrigine and temazepam with oral contraceptives is likely to be induction of UGT by ethinyl oestradiol.

A crossover study using patients with classical or definite rheumatoid arthritis showed that a 3-week combination with probenecid enhanced the therapeutic efficacy of indomethacin with a 70% increase in the AUC, but did not affect the frequency of adverse effects on the central nervous and gastrointestinal systems (35). For indomethacin, it was reported that about 60% of an oral dose is excreted in the urine predominantly in glucuronidated form (61). In the crossover study (35), there was no significant change in the plasma concentration of glucuronoconjugates of indomethacin, but the urinary elimination rate of the glucuronoconjugates was 60% lower during the probenecid period. Therefore, the mechanism was considered to involve inhibition of glucuronidation as well as renal tubular secretion of the glucuronoconjugates and consequential accumulation of the glucuronoconjugates in plasma and increased hydrolysis to indomethacin. In addition, as noted by the authors (35), reduction of biliary clearance could also contribute to the interaction because indomethacin undergoes extensive enterohepatic circulation in man, with a significant proportion excreted in the bile as glucuronoconjugates (62–64).

Provision of the information on drug interactions related to glucuronoconjugates in Japanese, UK and US PIs

Zidovudine. The PIs of three drugs (zidovudine, valproic acid and lamotrigine) were analysed for the five drug combinations clearly associated with adverse effects. The sections concerned and the quantitative data provided in the PIs of the three countries are summarized in Table 2.

The Japanese PI of zidovudine does not mention its interaction with valproic acid, but mentions all the other reported interactions with quantitative data. Only the interaction with probenecid, carries a recommendation that a longer dosing interval is necessary with co-medication. In the UK PI for zidovudine, all reported interactions, except that with ritonavir, are mentioned. With rifampicin, under special warnings and precautions for use (abbreviated as 'special warnings') it is stated that concomitant use should be avoided. In the section

Table 2. Comparison of the description of drug interactions related to glucuroconjugates of zidovudine, valproic acid and lamotrigine in the Japanese, UK and US PIs

Drugs of PI	Combined drugs	Japanese PIs		UK PIs		US PIs	
		Section of statement	Quantitative data ^a	Section of statement	Quantitative data ^a	Section of statement	Quantitative data ^a
Zidovudine	<u>Valproic acid</u>	–		Interactions	–	Precautions	AUC: 1.8
	Fluconazole	Precautions	C_{max} : 1.8	Interactions	–	Precautions	AUC: 1.7
	Probenecid	Precautions	$t_{1/2}$: 1.5, CL: 0.3	Interactions	AUC: 2.0	Precautions	AUC: 2.0
	Methadone		(not marketed)	Interactions	–	Precautions	AUC: 1.4
	Atovaquone		(not marketed)	Interactions	AUC: 1.4	Precautions	AUC: 1.3
	Rifampicin	Precautions	AUC: 0.8, CL: 2.5	Special warnings	AUC: 0.5	Precautions	AUC: 0.5
	Ritonavir	Precautions	AUC: 0.7, C_{max} : 0.7	–	–	Precautions	AUC: 0.7
Valproic acid	<u>Panipenem</u>	Contraindications	–		(not marketed)		(not marketed)
	<u>Meropenem</u>	Contraindications	–	Interactions	–	Precautions	–
	Imipenem	Contraindications	–	Interactions	–	–	–
	<u>Ritonavir</u>	–	–	–	–	–	–
Lamotrigine	<u>Oral contraceptives</u>		[Lamotrigine is not marketed]	Special warnings	AUC: 0.5, C_{max} : 0.6 CL: 2.0	Precautions	AUC: 0.5, C_{max} : 0.6, CL: 2.0
	Rifampicin			Interactions	–	Precautions	AUC: 0.6, CL: 2.0
	Ritonavir			–	–	–	–

For interactions with reported adverse events, combined drugs are underlined.

Interactions: interaction with other medicinal products and other forms of interaction.

Special warnings: special warnings and precautions for use

–: not mentioned; CL, clearance.

^aQuantitative data provided in the PIs are shown as change ratio in AUC, C_{max} , $t_{1/2}$ and CL in co-medication to control value

on interactions with other medicinal products and other forms of interaction (abbreviated as 'interactions'), the UK PI notes that patients should be closely monitored for potential toxicity of zidovudine when co-medicated with valproic acid, fluconazole, probenecid and methadone. It further states that clinical significance is unknown for the interaction with atovaquone. Quantitative data is given only for interactions with probenecid, atovaquone and rifampicin. The US PI provides more information than the Japanese and UK PIs. All of the reported interactions are tabulated with quantitative data and conditions of the clinical study in the clinical pharmacology section. It is noted in the precautions section that dose reduction may be considered for patients experiencing pronounced anaemia or other severe zidovudine-associated

events while receiving chronic co-administration with some of the listed drugs.

Valproic acid. In the Japanese and UK PIs, interactions with carbapenem-like antibiotics are mentioned with a statement regarding decrease in blood level of valproic acid and probable recurrence of seizure. These combinations are contraindicated in the Japanese PI, whereas the interaction section in the UK PI states that close monitoring of valproic acid blood level is recommended if these antibiotics have to be administered concurrently. However, the US PI only notes in the precautions section that sub-therapeutic valproic acid levels have been reported when the drug was co-administered with meropenem, and no statement is given on interaction with imipenem. None of the PIs for Japan, UK

or USA provides quantitative data on the interactions with carbapenems. Interaction with ritonavir is not mentioned in any PI.

Lamotrigine. Lamotrigine is not marketed in Japan. The UK PI of lamotrigine states a possible reduction in seizure control by coadministration of oral contraceptives, and possible adverse effects following withdrawal of the co-medication, in the special warnings section. It also provides quantitative data and clinical study conditions in the interactions section, and methods of dose-adjustment in the posology and method of administration section. On the other hand, rifampicin is only listed as one of the inducers of lamotrigine glucuronidation in the interactions section, and the effects of the interaction including quantitative data are not mentioned in the UK PI. For both interactions with oral contraceptives and rifampicin, the US PI provides quantitative data and clinical study conditions in the precautions section. There are also statements on methods of dose adjustments in co-medication with oral contraceptives in the dosage and administration section. In the UK and US PIs of lamotrigine, there is no mention of the interaction with ritonavir.

DISCUSSION

Pharmacokinetic drug interactions may occasionally lead to marked adverse reactions. In Japan, a PK interaction between sorivudine and fluorouracil drugs caused severe haematopathy, resulting in 15 deaths within 40 days of launch of sorivudine in 1993 (65, 66). As insufficient description in the PIs was pointed out as one of the causes, PIs were drastically revised with emphasis on the section on drug interactions (change of narrative forms to tabular forms, classification and arrangement in order by level of importance, etc.). Currently, Japanese PIs are written according to the improved 1997 guidelines (67–69). However, our previous research focusing on the PK interactions of HMG-CoA reductase inhibitors and Ca antagonists showed that Japanese PIs still failed to provide quantitative data and information on the mechanisms involved (1, 2). Similarly, there also appeared to be insufficient information on the latest drug interactions and inadequate referencing in Japanese PIs (70).

In this study, we analysed information on interactions related to glucuronconjugates in Japanese, UK and US PIs. A general literature research, revealed five combinations with interactions clearly leading to adverse events (zidovudine with valproic acid, valproic acid with panipenem, meropenem or ritonavir and lamotrigine with oral contraceptives, as shown in Table 1). Information about these interactions is essential for the proper use of the drugs concerned. The incidence of these adverse events in co-medicated patients cannot be reliably estimated as they were all from case reports, but their occurrence is sufficiently predictable given the likely mechanisms involved. We found a lack of description of those interactions in the PIs in one or more of the three countries surveyed. In the case of valproic acid interaction with ritonavir, the information published in 2006 was too recent to be included in the PIs, but this should be rectified as soon as possible.

There are an additional four combinations for which adverse events are not reported but can be predicted with reasonable assurance, because the changes in PK parameters or blood concentrations are comparable with those seen with combinations, which have led to harm. They are zidovudine with fluconazole or probenecid, valproic acid with imipenem and lamotrigine with ritonavir (Table 1). Among the four combinations, there were no statements on the imipenem interaction in the US PI of valproic acid. Likewise there was no statement on ritonavir in either UK or US PI of lamotrigine, but the latter interaction has only been published in 2006. These should be described, with quantitative data, in the PIs as soon as possible.

Several cases for which adverse events are reported or highly predictable are not quantitatively described in the PIs (Table 2). This is essential information for healthcare providers to inform their prescribing.

In conclusion, the information on important drug–drug interactions, including quantitative data, is not always properly provided in the PIs of drugs in Japan, UK or USA. This shortcoming should be remedied as soon as possible to help healthcare providers and their patients.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by a grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

The authors have no conflicts of interest directly relevant to the content of this manuscript.

REFERENCES

- 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 such interactions are reflected in package inserts in Japan. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **30**, 21–37.
- 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). *European Journal of Clinical Pharmacology*, **61**, 531–536.
- Willkinson GR (2001) Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 10th edn. New York: McGraw-Hill, 3–29.
- Ouzzine M, Barre L, Netter P, Magdalou J, Fournel G, Gileux S (2003) The human UDP-glucuronosyltransferases: structural aspects and drug glucuronidation. *Drug Metabolism Reviews*, **35**, 287–303.
- Kiang TK, Ensom MH, Chang TK (2005) UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacology & Therapeutics*, **106**, 97–132.
- Lin JH, Wong BK (2002) Complexities of glucuronidation affecting in vitro in vivo extrapolation. *Current Drug Metabolism*, **3**, 623–646.
- PDR (2006). PDR Electronic Library Version 7.0.306a – 2006.1. New Jersey: Thomson PDR.
- Lertora JJ, Rege AB, Greenspan DL, Akula S, George WJ, Hyslop NE Jr, Agrawal KC. (1994) Pharmacokinetic interaction between zidovudine and valproic acid in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **56**, 272–278.
- Antoniou T, Gough K, Yoong D, Arbess G (2004) Severe anemia secondary to a probable drug interaction between zidovudine and valproic acid. *Clinical Infectious Diseases*, **38**, e38–40.
- Sahai J, Gallicano K, Pakuts A, Cameron DW (1994) Effect of fluconazole on zidovudine pharmacokinetics in patients infected with human immunodeficiency virus. *The Journal of Infectious Diseases*, **169**, 1103–1107.
- Brockmeyer NH, Tillmann I, Mertins L, Barthel B, Goos M (1997) Pharmacokinetic interaction of fluconazole and zidovudine in HIV-positive patients. *European Journal of Medical Research*, **2**, 377–383.
- Kornhauser DM, Petty BG, Hendrix CW, Woods AS, Nerhood LJ, Bartlett JG, Lietman PS (1989) Probenecid and zidovudine metabolism. *Lancet*, **2**, 473–475.
- de Miranda P, Good SS, Yarchoan R, Thomas RV, Blum MR, Myers CE, Broder S (1989) Alteration of zidovudine pharmacokinetics by probenecid in patients with AIDS or AIDS-related complex. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **46**, 494–500.
- McCance Katz EF, Rainey PM, Jatlow P, Friedland G (1998) Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS Clinical Trials Group 262). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, **18**, 435–443.
- Lee BL, Tauber MG, Sadler B, Goldstein D, Chambers HF (1996) Atovaquone inhibits the glucuronidation and increases the plasma concentrations of zidovudine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **59**, 14–21.
- Gallicano KD, Sahai J, Shukla VK *et al.* (1999) Induction of zidovudine glucuronidation and amination pathways by rifampicin in HIV-infected patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **48**, 168–179.
- Cato A Jr, Qian J, Hsu A, Levy B, Leonard J, Granneman R (1998) Multidose pharmacokinetics of ritonavir and zidovudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **42**, 1788–1793.
- Nagai K, Shimizu T, Togo A *et al.* (1997) Decrease in serum levels of valproic acid during treatment with a new carbapenem, panipenem/betamipron. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **39**, 295–296.
- Yamagata T, Momoi MY, Murai K, Ikematsu K, Suwa K, Sakamoto K, Fujimura A (1998) Panipenem-betamipron and decreases in serum valproic acid concentration. *Therapeutic Drug Monitoring*, **20**, 396–400.
- Coves Orts FJ, Borrás Blasco J, Navarro Ruiz A, Murcia Lopez A, Palacios Ortega F (2005) Acute seizures due to a probable interaction between valproic acid and meropenem. *The Annals of Pharmacotherapy*, **39**, 533–537.
- Llinares Tello F, Bosacoma Ros N, Hernandez Prats C, Climent Grana E, Selva Otaolaurruchi J, Ordoñas Baines JP (2003) Pharmacokinetic interaction between valproic acid and carbapenem-like antibiotics: a discussion of three cases. *Farmacia hospitalaria*, **27**, 258–263.
- Clause D, Declaire PY, Vanbinst R, Soyer A, Hantson P (2005) Pharmacokinetic interaction between valproic acid and meropenem. *Intensive Care Medicine*, **31**, 1293–1294.
- De Turck BJ, Diltor MW, Cornelis PJ, Maes V, Spapen HD, Camu F, Huyghens LP (1998) Lowering

- of plasma valproic acid concentrations during concomitant therapy with meropenem and amikacin. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **42**, 563–564.
24. Santucci M, Parmeggiani A, Riva R (2005) Seizure worsening caused by decreased serum valproate during meropenem therapy. *Journal of Child Neurology*, **20**, 456–457.
 25. Nacarkucuk E, Saglam H, Okan M (2004) Meropenem decreases serum level of valproic acid. *Pediatric Neurology*, **31**, 232–234.
 26. Sheehan NL, Brouillette MJ, Delisle MS, Allan J (2006) Possible interaction between lopinavir/ritonavir and valproic acid exacerbates bipolar disorder. *The Annals of Pharmacotherapy*, **40**, 147–150.
 27. Sidhu J, Job S, Singh S, Philipson R (2006) The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **61**, 191–199.
 28. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL (2001) Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Research*, **47**, 151–154.
 29. Ebert U, Thong NQ, Oertel R, Kirch W (2000) Effects of rifampicin and cimetidine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of lamotrigine in healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **56**, 299–304.
 30. van der Lee MJ, Dawood L, Ter Hofstede HJ et al. (2006) Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **80**, 159–168.
 31. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Ameer B, Shader RI (1985) Probenecid impairment of acetaminophen and lorazepam clearance: direct inhibition of ether glucuronide formation. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **234**, 345–349.
 32. Stoehr GP, Kroboth PD, Juhl RP, Wender DB, Phillips JP, Smith RB (1984) Effect of oral contraceptives on triazolam, temazepam, alprazolam, and lorazepam kinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **36**, 683–690.
 33. Kroboth PD, Smith RB, Stoehr GP, Juhl RP (1985) Pharmacodynamic evaluation of the benzodiazepine-oral contraceptive interaction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **38**, 525–532.
 34. Markowitz JS, Devane CL, Liston HL, Boulton DW, Risch SC (2002) The effects of probenecid on the disposition of risperidone and olanzapine in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **71**, 30–38.
 35. Baber N, Halliday L, Sibeon R, Littler T, Orme ML (1978) The interaction between indomethacin and probenecid. A clinical and pharmacokinetic study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **24**, 298–307.
 36. Kamali F (1993) The effect of probenecid on paracetamol metabolism and pharmacokinetics. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **45**, 551–553.
 37. Baraka OZ, Truman CA, Ford JM, Roberts CJ (1990) The effect of propranolol on paracetamol metabolism in man. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **29**, 261–264.
 38. Itoh H, Nagano T, Hayashi T, Takeyama M (2000) Ranitidine increases bioavailability of acetaminophen by inhibiting first-pass glucuronidation in man. *Pharmacy and Pharmacology Communications*, **6**, 495–500.
 39. Abernethy DR, Divoll M, Ochs HR, Ameer B, Greenblatt DJ (1982) Increased metabolic clearance of acetaminophen with oral contraceptive use. *Obstetrics and Gynecology*, **60**, 338–341.
 40. Ochs HR, Greenblatt DJ, Verburg Ochs B, Abernethy DR, Knuchel M (1984) Differential effects of isoniazid and oral contraceptive steroids on antipyrine oxidation and acetaminophen conjugation. *Pharmacology*, **28**, 188–195.
 41. Mitchell MC, Hanew T, Meredith CG, Schenker S (1983) Effects of oral contraceptive steroids on acetaminophen metabolism and elimination. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **34**, 48–53.
 42. Bannier A, Comet F, Soubeyrand J, Brazier JL, Chauliac F (1985) Effect of probenecid on isofezolac kinetics. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **28**, 433–437.
 43. Foster RT, Jamali F, Russell AS (1989) Pharmacokinetics of ketoprofen enantiomers in cholecystectomy patients: influence of probenecid. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **37**, 589–594.
 44. Upton RA, Williams RL, Buskin JN, Jones RM (1982) Effects of probenecid on ketoprofen kinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **31**, 705–712.
 45. Runkel R, Mroszczak E, Chaplin M, Sevelius H, Segre E (1978) Naproxen-probenecid interaction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **24**, 706–713.
 46. Smith PC, Langendijk PN, Bosso JA, Benet LZ (1985) Effect of probenecid on the formation and elimination of acyl glucuronides: studies with zomepirac. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **38**, 121–127.
 47. Macdonald JJ, Wallace SM, Herman RJ, Verbeeck RK (1995) Effect of probenecid on the formation and elimination kinetics of the sulphate and glucuronide conjugates of diflunisal. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **47**, 519–523.
 48. Dickinson RG, King AR, McKinnon GE, Hooper WD, Eadie MJ, Herkes GK (1993) Studies on the renal excretion of the acyl glucuronide, phenolic glucuronide and sulphate conjugates of diflunisal. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **35**, 609–613.

49. Zucker K, Rosen A, Tsaroucha A *et al.* (1997) Unexpected augmentation of mycophenolic acid pharmacokinetics in renal transplant patients receiving tacrolimus and mycophenolate mofetil in combination therapy, and analogous in vitro findings. *Transplant Immunology*, **5**, 225–232.
50. Kuypers DR, Verleden G, Naesens M, Vanrenterghem Y (2005) Drug interaction between mycophenolate mofetil and rifampin: possible induction of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **78**, 81–88.
51. Monig H, Baese C, Heidemann HT, Ohnhaus EE, Schulte HM (1990) Effect of oral contraceptive steroids on the pharmacokinetics of phenprocoumon. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **30**, 115–118.
52. Veenendaal JR, Brooks PM, Meffin PJ (1981) Probenecid-clofibrate interaction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **29**, 351–358.
53. Miners JO, Robson RA, Birkett DJ (1984) Gender and oral contraceptive steroids as determinants of drug glucuronidation: effects on clofibric acid elimination. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **18**, 240–243.
54. Ouellet D, Hsu A, Qian J *et al.* (1998) Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **46**, 111–116.
55. Wilde MI, Langtry HD (1993) Zidovudine: an update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*, **46**, 515–578.
56. Trapnell CB, Klecker RW, Jamis Dow C, Collins JM (1998) Glucuronidation of 3'-azido-3'-deoxythymidine (zidovudine) by human liver microsomes: relevance to clinical pharmacokinetic interactions with atovaquone, fluconazole, methadone, and valproic acid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **42**, 1592–1596.
57. Zaccara G, Messori A, Moroni F (1988) Clinical pharmacokinetics of valproic acid—1988. *Clinical Pharmacokinetics*, **15**, 367–389.
58. Nakajima Y, Mizobuchi M, Nakamura M *et al.* (2004) Mechanism of the drug interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics in monkeys and rats. *Drug Metabolism and Disposition*, **32**, 1383–1391.
59. Kumar GN, Grabowski B, Lee R, Denissen JF (1996) Hepatic drug-metabolizing activities in rats after 14 days of oral administration of the human immunodeficiency virus-type 1 protease inhibitor ritonavir (ABT-538). *Drug Metabolism and Disposition*, **24**, 615–617.
60. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E (2005) Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia*, **46**, 1414–1417.
61. Helleberg L (1981) Clinical pharmacokinetics of indomethacin. *Clinical Pharmacokinetics*, **6**, 245–258.
62. Kwan KC, Breault GO, Umbenhauer ER, McMahon FG, Duggan DE (1976) Kinetics of indomethacin absorption, elimination, and enterohepatic circulation in man. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, **4**, 255–280.
63. Duggan DE, Hogans AF, Kwan KC, McMahon FG (1972) The metabolism of indomethacin in man. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **181**, 563–575.
64. Duggan DE, Hooke KF, White SD, Noll RM, Stevenson CR (1977) The effects of probenecid upon the individual components of indomethacin elimination. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **201**, 463–470.
65. Pharmaceutical Affairs Bureau, Japanese Ministry of Health and Welfare (1994) *A report on investigation of side effects of sorivudine: deaths caused by interactions between sorivudine and 5-FU prodrugs* (confidential internal report). Tokyo: Japanese Ministry of Health and Welfare.
66. Okuda H, Ogura K, Kato A, Takubo H, Watabe T (1998) A possible mechanism of eighteen patient deaths caused by interactions of sorivudine, a new antiviral drug, with oral 5-fluorouracil prodrugs. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **287**, 791–799.
67. Pharmaceutical Affairs Bureau, Japanese Ministry of Health and Welfare. (1997) *Guideline for package inserts of prescription drugs. Notification no. 59 of the safety division (April 25)*. Tokyo: Japanese Ministry of Health and Welfare.
68. Pharmaceutical Affairs Bureau, Japanese Ministry of Health and Welfare (1997) *Guideline for package inserts of prescription drugs. Notification no. 606 of Pharmaceutical Affairs Bureau (April 25)*. Tokyo: Japanese Ministry of Health and Welfare.
69. Pharmaceutical Affairs Bureau, Japanese Ministry of Health and Welfare (1997) *Guideline for precautions for prescription drugs. Notification no. 607 of Pharmaceutical Affairs Bureau (April 25)*. Tokyo: Japanese Ministry of Health and Welfare.
70. Yoshida N, Yamada A, Mimura Y, Kawakami J, Adachi I (2006) Trends in new drug interactions for pharmaceutical products in Japan. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **15**, 421–427.

海外で発売中止となった医薬品の国内状況

近年、諸外国で市場撤退し、日本でも販売中止となって話題となった医薬品にフェニルプロパノールアミン (PPA)、フェナセチン、セリバスタチンがある。総合感冒薬や鼻炎薬の成分として使用されていた PPA は、米国において食欲抑制薬として高用量で使用され、脳出血等の副作用が報告されたことから、同国で 2000 年 11 月に使用が中止となった。日本でも、2001 年 9 月に代替薬のプロソドエフェドリンへの切り替え指示により、PPA の使用は中止となっている。解熱鎮痛薬のフェナセチンは、長期間の大量連用によって腎障害が生じたことから、1983 年に米国での販売が中止された。日本では 1977 年から腎障害についての注意喚起がなされ、1982 年に一般薬としての販売は中止されたが、医療用医薬品としては 2001 年まで使用されていた。高脂血症治療薬でスタチン系薬剤であるセリバスタチンは、同フィブラート系薬剤のゲムフィプロジル (日本では未承認) との併用時に、他のスタチンに比べて高頻度で横紋筋融解症を発症することが、米国における市販後研究で明らかとなり、米国では 2001 年に市場撤退となった。さらに、セリバスタチンは単独でも横紋筋融解症のリスクが明らかに高いことから、日本でも同年に市場撤退した。その他、消化機能改善薬のシサブリド、抗ヒスタミン薬のテルフェナジンおよびアステミゾールは、単独では問題とならなかった QT 間隔延長作用 (トルサード・ド・ポアンツから心室細動になり、心臓突然死の原因) が他剤との相互作用で発現したことから、世界各国で 1998-2000 年に市場撤退し、日本でも同時期に市場撤退した。

最近の 3 年間について、世界保健機関 (WHO)、米国食品医薬品庁 (FDA) および欧州医薬品審査庁 (EMA) の公表情報に基づいて調査したところ、チオリダジンおよびペモリンの 2 つのみが日本で市販された経緯があった。チオリダジンはドバミン拮抗作用を有するフェノチアジン系の抗精神病薬で、1962 年以来使用されてきたが、QT 間隔延長を含む心毒性のため日本を含めた全世界で 2005 年中に一斉に発売中止となっていた。一方、ペモリンは米国で注意欠陥多動性障害の治療薬として使用されていたが、小児での肝毒性がベネフィットを上回るとの判断から、2005 年に販売中止となった。日本ではこれを受けて専門家による審議がなされた結果、対象疾患がうつ病とナルコレプシーで主な使用年齢層が成人であること、現状で副作用の報告がないこと、ナルコレプシーの治療薬が極めて限られていることを根拠として、肝毒性に一層の注意を喚起しつつ使用の継続が認められた。

一方、日本では市販されていない非ステロイド系消炎剤の一つのグループとして COX-2 拮抗薬がある。これは作用の選択性が高く、副作用の少ない夢の薬として期待され、最初にセレコキシブが、それに続いてバルデコキシブ、ロフェコキシブおよびバレコキシブが開発・販売された。しかし、後者の 3 剤はいずれも心血管系へのリスクあるいは重篤皮膚疾患のために販売停止となった。セレコキシブについては、心血管系リスクについて警告を行った上で販売が継続されている。なお、セレコキシブは日本でも承認申請が出されており、関節リウマチ、変形性関節症の消炎・鎮痛薬として、長期間の使用や心疾患のある患者への使用に注意を喚起した上で承認される見込みである。

そのほか、市場撤退に関係したこととして最近注目されている医薬品にゲフィチニブとサリドマイドがある。ゲフィチニブは非小細胞肺癌の治療薬として 2002 年 7 月に世界に先駆けて日本で発売された医薬品である。しかし、上市後すぐに間質性肺炎を含む肺障害が多発し、多くの死亡者が出たことで大きな問題となった。その後、使用管理が厳しくなされるとともに、大規模臨床研究で有効性が再確認できたことから、日本および米国では厳しい管理下で使用されている。しかし、有効性が東洋人に限定されていたため、2005 年 1 月に欧州での承認申請は撤回された。サリドマイドはかつて催眠薬として使用されていたが、約 40 年前に強い催奇形性 (四肢欠損児) のあることが明らかとなり、全世界で発売中止となった。しかし近年、その血管新生阻害作用による、炎症性疾患やがんの治療における有効性が明らかとされ、欧米では 1998 年から 2001 年にハンセン病や多発性骨髄腫の治療薬として厳しい管理下での使用が認可された。日本では、2006 年 8 月に多発性骨髄腫を対象とした希少疾病用医薬品として承認申請された。迅速な審査が期待されている。

このように、近年、海外で中止された医薬品は、国内でも中止されたか、あるいは使用実態に応じた使用上の注意改訂などの対策が行われている。また、海外で中止されたが、国内では未発売であった医薬品も多くあった。この一因として、新薬の導入は米国でなされる場合が多く、日本への導入は安全性がある程度確認された後になる場合が多いことが考えられる。

(国立医薬品食品衛生研究所 長谷川隆一, 齋藤充生)
hasegawa@nihs.go.jp m-saito@nihs.go.jp
Ryuichi Hasegawa, Mitsuo Saito

キーワード: 医薬品安全対策, 市場撤退, 国内外比較

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齋藤充生*, 平田睦子, 浦野 勉, 三宅真二, 長谷川隆一
国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部Comparative Analysis of Clinical and Non-Clinical Pharmacokinetic
Interactions of Statins with Other DrugsMitsuo Saito*, Mutsuko Hirata-Koizumi, Tsutomu Urano,
Shinji Miyake and Ryuichi Hasegawa

Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences

〔 Received December 17, 2006 〕
〔 Accepted January 30, 2007 〕

Information on the pharmacokinetic interactions of 8 statins (atorvastatin, simvastatin, lovastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, pitavastatin and cerivastatin (already withdrawn from the market)) with other drugs such as itraconazole, erythromycin, HIV protease inhibitors, digoxin and cyclosporine, and food products such as grapefruit juice was collected from the literature, summarized and analyzed. The results of clinical drug interaction(s) were then discussed on the basis of non-clinical interaction information regarding hepatic or intestinal metabolism by cytochrome P 450 and drug transporters such as MDR 1 and OATP 2.

In conclusion, due to several complicating factors such as plasma protein binding, first pass effect, lipophilicity/hydrophilicity, and inter-conversion between acid and lactone forms, further clinical pharmacokinetic interaction studies will be needed to predict the likelihood of drug interactions.

Key words — clinical pharmacokinetic interaction, statins, CYP 3 A 4, transporter

緒 言

医薬品の相互作用は临床上重要であるが、開発段階ですべての薬物との相互作用について検討することは不可能なため、市販後に他剤との相互作用によって思わぬ副作用が発現する場合がある。薬物相互作用の評価には、臨床データが最も重要であることはいままでもないが、現時点で臨床データが得られていない場合や相互作用機構の推定のためには非臨床データを活用することが必要となる。

HMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)はコレステロール生合成の律速酵素のHMG-CoA還元酵素を阻害し、血中のコレステロール濃度を減少させる薬剤である。スタチンによる重篤な毒性はまれに見られる横紋筋融解症で、時として死に至る。スタチンと他剤との併用により、この発現頻度が増加する場合のあることが知られて

おり、これはスタチンの血中濃度増加が主な原因の一つと考えられている。従来より、スタチンとgemfibrozilとの相互作用(スタチンの毒性発現頻度の増加)が問題となっていたが、特にcerivastatinとgemfibrozilとの併用により横紋筋融解症による死亡が多発したため、cerivastatinは市場から撤退した²⁾。

本稿では、スタチン系薬剤の処方の際の参考情報に資するため、スタチンの臨床および非臨床における薬物動態学的相互作用に関するデータを収集・整理・解析して、そのメカニズムおよび各薬物の特性について現時点での知見をとりまとめた。

1. 構造および代謝特性¹⁾

わが国で治療薬として市販・使用されてきたsimvastatin(SV), pravastatin(PV), fluvastatin(FV), cerivastatin(CV)(2001年に市場から撤退), atorvastatin(AV), pitavastatin(PI), rosuvastatin(RV), わが国では使用されてい

いが、海外では古くから使用されている lovastatin(LV) の8種のスタチンの構造を Fig. 1 に示した。このうち、コウジカビ類の *Aspergillus terreus* 由来の LV およびその誘導体の SV ならびに PV は共通構造を多く有しているが、化学合成品である AV, FV, CV, PI および RV はすべてのスタチンの構造に共通している 3,5-dihydroxy-heptanoic acid 基以外は異なった構造を持っている。SV と LV は lactone 型として投与され、吸収されたのち体内で acid 型となるが、他は acid 型の塩として投与され、体内では acid 型と lactone 型の相互変換が起こっている。Acid 型が薬理作用を有しているが、lactone 型の方がチトクローム P 450(CYP) などの代謝酵素への親和性は高いと考えられている。AV, SV および LV は CYP 3A4 により、FV は CYP2C9 により主として代謝され、CV は CYP3A4 と CYP2C8 の両酵素によって代謝されるが、PV は CYP によっては代謝されず、ほとんどが未変化体のまま主に胆汁中に排泄される。PI および RV は CYP2C9 により、わずかに代謝をうける。スタチンは血液中でそのほとんどが蛋白質に結合した状態で存在しているが、PV および RV は他のスタチンに比べて水溶性が非常に高く、また、PV の約 50%、RV の約 12% は遊離型として存在し、肝以外の組織への分布は少ない。

2. 臨床薬物動態学的相互作用のデータ解析

スタチンと CYP 3A4 阻害剤等を併用投与した際のスタチンの血中薬物動態への影響に関する主な臨床報告を Table 1, 2 および 3 にまとめた。

Table 中の情報は文献に記載された AUC の平均的増減を示している。しかし、各臨床研究での条件(両薬の投与量、投与期間、採血時期)はそれぞれ違いがあるため、記載の数値は必ずしも同等に比較することは出来ない。

Table 1 に、CYP 3A4 阻害剤による影響を示した。CYP 3A4 で代謝される AV, SV および LV はその阻害剤との併用により顕著に血中濃度が増加した。AV については最高でも 4 倍程度の増加であったが、SV と LV は AV より数倍感受性が高く、その血中濃度は itraconazole との併用により 10-20 倍に増加した。一方、グレープフルーツジュースを同時に多量摂取した際のスタチンの AUC は、itraconazole を併用投与した場合と同様に CYP 3A4 で代謝される AV で 3 倍、SV および LV で 10-15 倍に増加した。なお、CYP 3A4 で代謝されない FV, PV, PI および RV ならびに CYP 3A4 と CYP2C8 の両酵素で代謝される CV の血中濃度は CYP 3A4 阻害剤併用投与の影響をほとんど受けなかった。

Table 2 には CYP 3A4 阻害以外の機構で生じると考えられる臨床相互作用報告をまとめた。Cyclosporin は臓器移植に不可欠な医薬品の一つであり、多くの臓器移植患者に使用されるが、臓器移植により高脂血症が誘発されることが多いため、スタチンを併用投与する機会が多い。この併用投与により、8 種類すべてのスタチンの血中濃度が単独投与に比べて明確に高くなることが明らかとされた^{62, 64, 65, 70}。Table 2 の cyclosporin との併用投与情報は移植患者から得られたデータである。Cyclosporin は CYP 3A4 阻害作用のあることが知られているため、当初は代謝の抑制による可能性が考えられたが、Table 1

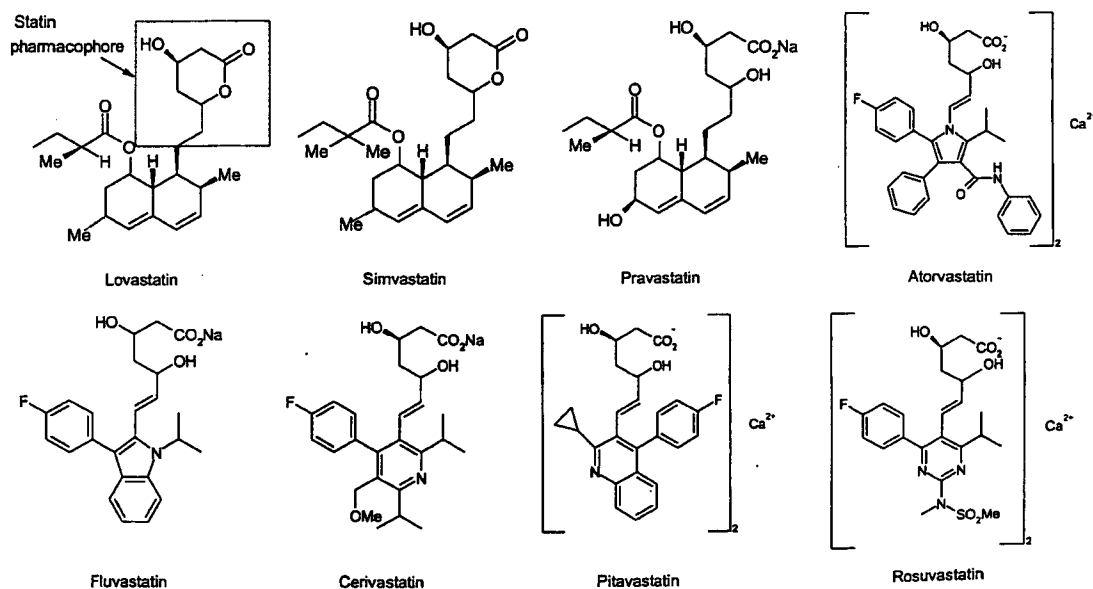


Fig. 1. Chemical Structures of Statins.

Table 1. Major Reports on Pharmacokinetic Interaction of Statins with CYP 3 A-4 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⁾ No effects (Ketoconazole) ³⁾
Fluvastatin	CYP2C9	No effects ²⁴⁾	—	No effects ³⁾	—	—	1.24-1.33 fold (Cimetidine, Ranitidine, Omeprazole) ³⁾
Pravastatin	None	slightly increase - 1.5 fold ^{8, 16)}	No effects ^{8, 10)}	—	0.5 fold ²¹⁾	No effect ²³⁾	No effects (Mibefradil) ³⁰⁾
Cerivastatin	CYP3A4 CYP2C8	1.2-1.3 fold ^{8, 31)}	—	No effects ³²⁾	—	—	No effects (Cimetidine, Nifedipine, Omeprazole) ^{12, 13, 34)}
Pitavastatin	CYP2C9 (slightly)	—	1.16 fold ³⁵⁾	—	—	—	—
Rosuvastatin	CYP2C9 (slightly)	No effects ³⁴⁾	—	—	—	—	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 ¹⁵⁾	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

に示したように CYP3A4 阻害剤の影響を受けない FV, PV, CV, PI および RV でも同様な反応性を示したため、血中から肝への取り込み阻害も一部寄与していると考えられる⁷⁶⁾。FV は CYP2C9 により代謝されるが、その阻害剤である fluconazole により血中濃度が増加し、また、CYP2C9 の基質である diclofenac 等のクリアランスを低下させた。PI に対する CYP2C9 阻害剤の研究報告はないが、CYP2C9 による代謝はわずかなため、大きな影響はないと推測される。

Table 3 に、digoxin に対するスタチンの影響を示す。Digoxin は CYP3A4 で代謝を受けないが^{77), 78)}、AV または SV との併用投与によって digoxin の血中濃度が増加する。MDR-1 阻害作用のある dipyridamole との併用により、digoxin の生物学的利用率(BA)および AUC が増加することが報告されており⁷⁹⁾、AV や SV による作用も同様の機構によると考えられる。

3. 非臨床研究における薬物相互作用

1) 薬物代謝酵素 CYP についての解析

ヒト肝ミクロソームを用いて、各種 CYP に対する反応性を比較した結果が報告されている。各 CYP(CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6,

CYP2E1, CYP3A)の代表的基質を用いた反応系に対する AV, SV, LV, FV, PV, CV の 6 種スタチンの IC₅₀ の測定では、FV による CYP2C9 反応に対する阻害作用以外は特徴的な影響は認められなかった⁸⁰⁾。同様に、CYP3A4, CYP2D6 および CYP2C9 反応に対する SV, LV, FV および PV の K_i を測定した報告⁸¹⁾では、CYP2C9 に対する FV の K_i が 0.06–0.281 μM であった以外はいずれも K_i は 50 μM 以上であった。このように必ずしもスタチンによる特異的な代謝阻害が示されなかった原因は、用いたスタチンがすべて acid 型であったためと推定される。実際、Jacobsen ら⁸²⁾は AV の CYP3A4 による代謝について詳細な検討を行い、AV acid の K_m は 25–30 μM, AV lactone では 1.5–4.0 μM と lactone 型の方が CYP に対して高い親和性を有することを示した。

Table 4 にスタチンの K_m, mexazolam 代謝に対するスタチンの K_i, およびスタチン代謝に対する阻害剤の K_i の主な文献値をまとめた。CYP3A4 で代謝される AV, SV および LV の lactone の K_m はほぼ同じ濃度範囲で、各阻害剤に対する反応性の差異は認められなかった。一方、FV acid の CYP2C9 による代謝は 2 相性を示し、低い方の K_m は他のスタチンの K_m よりも一桁低い値で

Table 4. K_m of Statins for their Metabolism, K_i of Statins for Mexazolam Metabolism and K_i of Inhibitors for Statin Metabolism in Human Liver Microsome.

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

a): Itraconazole

b): Ketoconazole

c): Sulfaphenazole

あった。PV acidについては、CYPで代謝されないため、CYP3A4に対する K_m は非常に大きい値となった。主にCYP3A4で代謝される mexazolam(K_m : 27–29 μ M)に対する6種すべてのスタチン(acidとlactone)による抑制試験の結果、lactoneの K_i の方が明確に低い値を示した。CYP3A4の強力な阻害剤である itraconazoleの K_i は、AV lactoneに対しては0.03 μ M、SV lactoneに対しては0.06–0.08 μ Mであった。FV acidの代謝はCYP2C9の阻害剤である sulfaphenazoleにより阻害され(K_i 値は0.25 μ M以下)、CYP2C9が主要な代謝酵素と考えられた⁸⁰。PIおよびRVについての詳細なデータは確認できなかったが、CYPによる代謝をほとんど受けないことや、PIについてはCYP2C9の基質である tolbutamide、CYP3A4の基質である testosteroneの代謝に影響しなかったとの報告があること⁸¹から、PVと同様の特性を有していると推定される。

2)薬物トランスポータについての解析

近年、薬物間相互作用の因子として、薬物トランスポータについての研究が進んでいる⁸²。CYP3A4と多剤耐性トランスポータのMDR1(P-glycoproteinとも呼ばれ、脳、肝、腎、小腸などに存在し、細胞外への薬物輸送に関与)の基質は重複しており、各薬物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MDR1の両者が関与している^{83,84}。MDR1に親和性のある薬物は、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⁸⁵はMDR1を発現している3T3G185細胞への daunorubicinの取り込みに対するスタチンの IC_{50} が、AV(acid)で270 μ M、SV(lactone)で9 μ M、LV(lactone)で26 μ Mであったが、PV(acid)はその取り込みを抑制しないことを示した。また、Sakaedaら⁸⁶はMDR1のcDNAをLLC-PK1細胞に組み込んだ実験で、digoxinの排泄方向の輸送を100 μ MのSV(lactone)は41%、LV(acid)は25%抑制したが、PV(acid)は抑制しないことを明らかにした。これらの結果から、SVによるdigoxinのAUCの増加には、小腸のMDR1における相互作用が関与していると考えられるが、AVについては、MDR-1の K_i 値が高く、寄与について確認するためには他の発現系での試験による確認が必要と考えられる。

Smithら⁸⁷はラットに高用量のSV、LVおよびPVを投与すると筋症が発現するが、cyclosporinとの併用投与により筋症の発現が中用量から生じることを示した。そこで、ラット肝ミクロソームを用いて、cyclosporinの10–200 μ M存在下でLV(lactone)100 μ Mの代謝速度を測定したが、抑制は認められなかった。一方、ラットにcyclosporin(10 mg/kg/day)とスタチンを4週間併用投与すると、血中および筋組織中のHMG-CoA還元酵素阻害

活性はPV(100 mg/kg)で約10倍、SV(50 mg/kg)で1.5倍、LV(100 mg/kg)で約10倍となった。これらの結果から、このHMG-CoA還元酵素阻害活性の増加は代謝阻害ではなく、スタチンの血中からの排泄阻害のためと考えられた。その後、Hsiangら(1999)⁸⁸はヒトまたはラットのOATP2(OATP-C, SLC21A6とも呼ばれ、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⁸⁹)のcDNAを組み込んだ293c18細胞を用いて、0.5 μ MのPV(acid)の取り込みに対する50 μ Mのスタチンによる阻害率を測定した結果、AV(acid)、SV(acid)、LV(acid)および2つのAVの代謝物はほぼ100%、PV(acid)は30%の抑制を示した。さらに、Shitaraら⁹⁰は、ヒト肝細胞においてcyclosporinがCV(acid)の取り込み(K_m : 3–18 μ M)を抑制すること(K_i : 0.3–0.7 μ M)、また、OATP2を発現させたMDCKII細胞でもcyclosporinがCV(acid)の取り込みを抑制すること(K_i : 0.2 μ M)を示した。なお、cyclosporinのCV(acid)代謝に対する IC_{50} は30 μ M以上であった。PIは、MDRの基質とならず、阻害作用も示さないが⁹⁰、OATP2およびOATP8(OATP1B3, SLC21A8とも呼ばれ、OATP2と同様に主に肝細胞の基底膜上に存在するトランスポータ⁹¹)の基質となることが報告されている⁹²。これらの結果から、cyclosporinによるスタチンの血中濃度増加は、スタチンのOATP2による肝細胞への取り込み阻害の結果と考えられた。

一方、Vavrickaらは、*in vitro*発現系の試験で、rifampicinがOATP2およびOATP8によるsulfobromophthal-
einの取り込みを阻害することを報告している⁹³。RifampicinにはCYP誘導作用があり、*in vivo*の相互作用試験(Table 2)でのSVやFVのAUCの大きな低下はこれにより説明されるが、CYPによる代謝を受けないPVもその程度は小さいものの、AUCの低下が認められている。OATPファミリーには、小腸内腔からの薬剤等の取り込みに関与するOATP-B(SLC21A9とも呼ばれ、肝臓や小腸上皮細胞管腔側などに発現し、pH依存的に薬物輸送を行う¹⁰⁰)の存在が知られており、PVはその基質となることが報告されている^{101,102}ことから、rifampicinはスタチンのOATP-Bを介する小腸からの取り込みを阻害している可能性も考えられる。今後、各種薬剤のOATPファミリータンパクへの選択性についての研究が望まれる。

一方、グルクロン酸抱合化反応に関しては、Prueksaritanontら¹⁰³が肝ミクロソームを用いた実験で、AV、SVおよびCVのacid型がグルクロン酸抱合化を受けること、グルクロン酸抱合化の薬物動態パラメータは動物種間(ヒト、イヌ、ラット)、スタチンの種類により著しく異なることを示した。また、ヒト肝ミクロソームを用いた実験で、gemfibrozilはAV acidやSV acidに比べ、CV acidのグルクロン酸抱合化を強く抑制することを示し、

これが CV と gemfibrozil との併用による副作用発現頻度増加の原因の一つと推定した。一方, Shitara らは, CV と gemfibrozil との相互作用の機序として, gemfibrozil およびその代謝物(グルクロン酸抱合体)による CYP 2C8 の阻害とともに, OATP 2 の阻害を挙げている¹⁰⁴⁾。CYP 2C8 により代謝を受けない PV や PI も gemfibrozil と弱いながら相互作用を示すことは, OATP 2 の阻害による寄与を示唆していると考えられる。これまで, 一般的には, スタチンは PV を除いて CYP により代謝された後, 主に胆汁中に排泄されると考えられており, スタチンのグルクロン酸抱合体の重要性についての研究や議論はあまり行われていなかった。また, Pruck-saritanont ら(2002)¹⁰⁵⁾の研究では acid 型のグルクロン酸抱合体の測定のみで, それらの代謝物の抱合体については検討されておらず, メカニズム面を含め, さらに詳細な研究が必要である。

おわりに

スタチンと他の薬剤との相互作用に関して, 非臨床, 臨床ともに近年著しく研究が進展し, 多くの報告がなされてきた。今回の検討では, 従来検討されてきた第 1 相代謝酵素である CYP 系に加え, トランスポータの寄与について, 現時点での知見をとりまとめたが, 相互作用へ影響を与える要因として, 血中蛋白結合率, 初回通過効果, 脂溶性, acid 型と lactone 型との変換などの要素に関する研究も必要と考えられる。開発にあたって, 臨床現場で使用されるすべての医薬品との臨床上的の相互作用試験を行うことは現実的でないが, 起こりうる相互作用を予測し, 副作用を未然に防止するためには, 代表的な薬剤との臨床相互作用研究の蓄積も必要であると考えられる。

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。

引用文献

- 1) D. Williams, J. Feely, Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors, *Clin. Pharmacokinet.*, **41**, 343-370 (2002).
- 2) C.D. Furberg, B. Pitt, Withdrawal of cerivastatin from the world market, *Curr. Control Trials Cardiovasc Med.*, **2**, 205-207 (2001).
- 3) C.D. Scripture, J.A. Pieper, Clinical pharmacokinetics of fluvastatin, *Clin. Pharmacokinet.*, **40**, 263-281 (2001).
- 4) H. Fujino, I. Yamada, S. Shimada, T. Nagao, M. Yoneda, Metabolic fate of pitavastatin (NK-104), a new inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase. Effects on drug-metabolizing systems in rats and humans, *Arzneimittelforschung.*, **52**, 745-753 (2002).
- 5) K. Nezasa, A. Takao, K. Kimura, M. Takaichi, K. Inazawa, M. Koike, Pharmacokinetics and disposition of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in rat, *Xenobiotica.*, **32**, 715-727 (2002).
- 6) C.M. White, A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin, *J. Clin. Pharmacol.*, **42**, 963-970 (2002).
- 7) T. Kantola, K.T. Kivisto, P.J. Neuvonen, Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **64**, 58-65 (1998).
- 8) A.L. Mazzu, K.C. Lasseter, E.C. Shamblen, V. Agarwal, J. Lettieri, P. Sundaresen, Itraconazole alters the pharmacokinetics of atorvastatin to a greater extent than either cerivastatin or pravastatin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **68**, 391-400 (2000).
- 9) I. Fukazawa, N. Uchida, E. Uchida, H. Yasuhara, Effects of grapefruit juice on pharmacokinetics of atorvastatin and pravastatin in Japanese, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **57**, 448-455 (2004).
- 10) J.J. Lilja, K.T. Kivisto, P.J. Neuvonen, Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **66**, 118-127 (1999).
- 11) P.H. Siedlik, S.C. Olson, B.B. Yang, R.H. Stern, Erythromycin coadministration increases plasma atorvastatin concentrations, *J. Clin. Pharmacol.*, **39**, 501-504 (1999).
- 12) C.J. Fichtenbaum, J.G. Gerber, Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection, *Clin. Pharmacokinet.*, **41**, 1195-1211 (2002).
- 13) P.H. Hsyu, M.D. Schultz-Smith, J.H. Lillibridge, R.H. Lewis, B.M. Kerr, Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin, *Antimicrob Agents Chemother.*, **45**, 3445-3450 (2001).
- 14) J.J. Lewin 3rd, J.M. Nappi, M.H. Taylor, Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatin and diltiazem, *Ann. Pharmacother.*, **36**, 1546-1549 (2002).
- 15) G.W. Amsden, O. Kuye, G.C. Wei, A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers, *J. Clin. Pharmacol.*, **42**, 444-449 (2002).
- 16) P.J. Neuvonen, T. Kantola, K.T. Kivisto, Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP 3A4 inhibitor itraconazole, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **63**, 332-341 (1998).
- 17) J.J. Lilja, M. Neuvonen, P.J. Neuvonen, Effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **58**, 56-60 (2004).
- 18) J.J. Lilja, K.T. Kivisto, P.J. Neuvonen, Grapefruit juice-

- simvastatin interaction : effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **64**, 477-483 (1998).
- 19) J.J. Lilja, K.T. Kivisto, P.J. Neuvonen, Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP 3 A 4 substrate simvastatin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **68**, 384-390 (2000).
 - 20) T. Kantola, K.T. Kivisto, P.J. Neuvonen, Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **64**, 177-182 (1998).
 - 21) C.J. Fichtenbaum, J.G. Gerber, S.L. Rosenkranz, Y. Segal, J.A. Aberg, T. Blaschke, B. Alston, F. Fang, B. Kosel, F. Aweeka, Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers : ACTG Study A 5047, *AIDS.*, **16**, 569-577 (2002).
 - 22) N. Kanathur, M.G. Mathai, R.P. Byrd Jr, C.L. Fields, T.M. Roy, Simvastatin-diltiazem drug interaction resulting in rhabdomyolysis and hepatitis, *Tenn. Med.*, **94**, 339-341 (2001).
 - 23) A.J. Lee, D.S. Maddix, Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin, *Ann. Pharmacother.*, **35**, 26-31 (2001).
 - 24) K.T. Kivisto, T. Kantola, P.J. Neuvonen, Different effects of itraconazole on the pharmacokinetics of fluvastatin and lovastatin, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **46**, 49-53 (1998).
 - 25) P.J. Neuvonen, K.M. Jalava, Itraconazole drastically increases plasma concentrations of lovastatin and lovastatin acid, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **60**, 54-61 (1996).
 - 26) T. Kantola, K.T. Kivisto, P.J. Neuvonen, Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **63**, 397-402 (1998).
 - 27) P.W. Wong, T.A. Dillard, K. Kroenke, Multiple organ toxicity from addition of erythromycin to long-term lovastatin therapy, *South Med. J.*, **91**, 202-205 (1998).
 - 28) N.E. Azie, D.C. Brater, P.A. Becker, D.R. Jones, S.D. Hall, The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **64**, 369-377 (1998).
 - 29) J.W. Grunden, K.A. Fisher, Lovastatin-induced rhabdomyolysis possibly associated with clarithromycin and azithromycin, *Ann. Pharmacother.*, **31**, 859-863 (1997).
 - 30) L. Becquemont, C. Funck-Brentano, P. Jaillon, Mibefradil, a potent CYP 3 A inhibitor, does not alter pravastatin pharmacokinetics, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **13**, 232-236 (1999).
 - 31) T. Kantola, K.T. Kivisto, P.J. Neuvonen, Effect of itraconazole on cerivastatin pharmacokinetics, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **54**, 851-855 (1999).
 - 32) W. Muck, Rational assessment of the interaction profile of cerivastatin supports its low propensity for drug interactions, *Drugs*, **56 Suppl**, **1**, 15-23 (1998).
 - 33) W. Muck, W. Ritter, H. Dietrich, R. Frey, J. Kuhlmann, Influence of the antacid Maalox and the H₂-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics of cerivastatin, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **35**, 261-264 (1997).
 - 34) R. Sachse, K.Ochmann, G. Rohde, W. Muck, The effect of omeprazole pre- and cotreatment on cerivastatin absorption and metabolism in man, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **36**, 517-520 (1998).
 - 35) 山崎裕之, 藤野秀樹, 金澤瑞穂, 玉木太郎, 佐藤文泰, 鈴木幹夫, 北原真樹, 新規 HMG-CoA 還元酵素阻害薬ピタバスタチン(リバロ錠)の薬理及び薬物動態の特徴と臨床効果, *日本薬理学雑誌*, **123**, 349-362 (2004).
 - 36) K.J. Cooper, P.D. Martin, A.L. Dane, M.J. Warwick, D.W. Schneck, M.V. Cantarini, Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **73**, 322-329 (2003).
 - 37) K.J. Cooper, P.D. Martin, A.L. Dane, M.J. Warwick, A. Raza, D.W. Schneck, Lack of effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy subjects, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **55**, 94-99 (2003).
 - 38) A. Asberg, A. Hartmann, E. Fjeldsa, S. Bergan, H. Holdaas, Bilateral pharmacokinetic interaction between cyclosporine A and atorvastatin in renal transplant recipients, *Am. J. Transplant.*, **1**, 382-386 (2001).
 - 39) C.M. Loi, A.J. Sedman, Response to Lin and Ito. Effect of troglitazone on atorvastatin pharmacokinetics and pharmacodynamics, *Diabetes Care.*, **22**, 2105-2106 (1999).
 - 40) M. Arnadottir, L.O. Eriksson, H. Thysell, J.D. Karkas, Plasma concentration profiles of simvastatin 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitory activity in kidney transplant recipients with and without ciclosporin, *Nephron.*, **65**, 410-413 (1993).
 - 41) C. Campana, I. Iacona, M.B. Regazzi, A. Gavazzi, G. Perani, V. Raddato, C. Montemartini, M. Vigano, Efficacy and pharmacokinetics of simvastatin in heart transplant recipients, *Ann. Pharmacother.*, **29**, 235-239 (1995).
 - 42) N. Ichimaru, S. Takahara, Y. Kokado, J.D. Wang, M. Hatori, H. Kameoka, T. Inoue, A. Okuyama, Changes in lipid metabolism and effect of simvastatin in renal transplant recipients induced by cyclosporine or tacrolimus, *Atherosclerosis.*, **158**, 417-423 (2001).
 - 43) J.T. Backman, C. Kyrklund, K.T. Kivisto, J.S. Wang, P.J. Neuvonen, Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **68**, 122-129 (2000).
 - 44) C. Kyrklund, J.T. Backman, K.T. Kivisto, M. Neuvonen, J. Laitila, P.J. Neuvonen, Rifampin greatly reduces plasma simvastatin and simvastatin acid concentrations, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **68**, 592-597 (2000).
 - 45) T. Prueksaritanont, J.M. Vega, J. Zhao, K. Gagliano, O. Kuznetsova, B. Musser, R.D. Amin, L. Liu, B.A. Roadcap, S. Dilzer, K.C. Lasseter, J.D. Rogers, Interactions between simvastatin and troglitazone or pioglitazone in

- healthy subjects, *J. Clin. Pharmacol.*, **41**, 573-581 (2001).
- 46) M.R. Marino, N.N. Vachharajani, O.W. Hadjilambri, Irbesartan does not affect the pharmacokinetics of simvastatin in healthy subjects, *J. Clin. Pharmacol.*, **40**, 875-879 (2000).
- 47) C. Olbricht, C. Wanner, T. Eisenhauer, V. Kliem, R. Doll, M. Boddart, P. O'Grady, M. Krekler, B. Mangold, U. Christians, Accumulation of lovastatin, but not pravastatin, in the blood of cyclosporine-treated kidney graft patients after multiple doses, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **62**, 311-321 (1997).
- 48) L. Gullestad, K.P. Nordal, K.J. Berg, H. Cheng, M.S. Schwartz, S. Simonsen, Interaction between lovastatin and cyclosporine A after heart and kidney transplantation, *Transplant Proc.*, **31**, 2163-2165 (1999).
- 49) C. Kyrklund, J.T. Backman, K.T. Kivisto, M. Neuvonen, J. Laitila, P.J. Neuvonen, Plasma concentrations of active lovastatin acid are markedly increased by gemfibrozil but not by bezafibrate, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **69**, 340-345 (2001).
- 50) H.Y. Pan, J. Triscari, A.R. DeVault, S.A. Smith, D. Wang-Iverson, B.N. Swanson, D.A. Willard, Pharmacokinetic interaction between propranolol and the HMG-CoA reductase inhibitors pravastatin and lovastatin, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **31**, 665-670 (1991).
- 51) R. Goldberg, D. Roth, Evaluation of fluvastatin in the treatment of hypercholesterolemia in renal transplant recipients taking cyclosporine, *Transplantation*, **62**, 1559-1564 (1996).
- 52) J.W. Park, R. Siekmeier, P. Latke, M. Merz, C. Mix, S. Schuler, W. Jaross, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluvastatin in heart transplant recipients taking cyclosporine A, *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, **6**, 351-361 (2001).
- 53) T. Kantola, J.T. Backman, M. Niemi, K.T. Kivisto, P.J. Neuvonen, Effect of fluconazole on plasma fluvastatin and pravastatin concentrations, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **56**, 225-229 (2000).
- 54) J.D. Spence, C.E. Munoz, L. Hendricks, L. Latchinian, H.E. Khouri, Pharmacokinetics of the combination of fluvastatin and gemfibrozil, *Am. J. Cardiol.*, **76**, 80 A-83 A (1995).
- 55) T.B. Andersson, E. Bredberg, H. Ericsson, H. Sjoberg, An evaluation of the in vitro metabolism data for predicting the clearance and drug-drug interaction potential of cyp 2c9 substrates, *Drug Metab. Dispos.*, **32**, 715-721 (2004).
- 56) S. Appel, T. Rufenacht, G. Kalafsky, W. Tetzloff, Z. Kallay, G. Hitzengerger, K. Kutz, Lack of interaction between fluvastatin and oral hypoglycemic agents in healthy subjects and in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Am. J. Cardiol.*, **76**, 29 A-32 A (1995).
- 57) L.A. Jokubaitis, Development and pharmacology of fluvastatin, *Br. J. Clin. Pract. Suppl.*, **77 A**, 11-15 (1996).
- 58) J.W. Park, R. Siekmeier, M. Merz, B. Krell, S. Harder, W. Marz, D. Seidel, S. Schuler, W. Gross, Pharmacokinetics of pravastatin in heart-transplant patients taking cyclosporin A, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **40**, 439-450 (2002).
- 59) C. Kyrklund, J.T. Backman, M. Neuvonen, P.J. Neuvonen, Gemfibrozil increases plasma pravastatin concentrations and reduces pravastatin renal clearance, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **73**, 538-544 (2003).
- 60) C. Kyrklund, J.T. Backman, M. Neuvonen, P.J. Neuvonen, Effect of rifampicin on pravastatin pharmacokinetics in healthy subjects, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **57**, 181-187 (2004).
- 61) W.J. Pan, L.E. Gustavson, R. Achari, M.J. Rieser, X. Ye, Guterman C, Wallin BA., Lack of a clinically significant pharmacokinetic interaction between fenofibrate and pravastatin in healthy volunteers, *J. Clin. Pharmacol.*, **40**, 316-323 (2000).
- 62) W. Muck, I. Mai, L. Fritsche, K. Ochmann, G. Rohde, S. Unger, A. Johne, S. Bauer, K. Budde, I. Roots, H. H. Neumayer, J. Kuhlmann, Increase in cerivastatin systemic exposure after single and multiple dosing in cyclosporine-treated kidney transplant recipients, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **65**, 251-261 (1999).
- 63) J.T. Backman, C. Kyrklund, M. Neuvonen, P.J. Neuvonen, Gemfibrozil greatly increases plasma concentrations of cerivastatin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**, 685-691 (2002).
- 64) 蓮沼智子, 中村正彦, 矢地孝, 有沢紀子, 福島邦昭, 飯島肇, 齋藤康, 新規 HMG-CoA 還元酵素阻害薬 ピタバスタチン(NK-104)の薬物間相互作用 シクロスポリンのピタバスタチン血漿中濃度に及ぼす影響, *臨床医薬*, **19**, 381-389 (2003).
- 65) S.G. Simonson, A. Raza, P.D. Martin, P.D. Mitchell, J. A. Jarcho, C.D. Brown, A.S. Windass, D.W. Schneck, Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **76**, 167-177 (2004).
- 66) K.J. Cooper, P.D. Martin, A.L. Dane, M.J. Warwick, D. W. Schneck, M.V. Cantarini, The effect of fluconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **58**, 527-531 (2002).
- 67) D.W. Schneck, B.K. Birmingham, J.A. Zalikowski, P. D. Mitchell, Y. Wang, P.D. Martin, K.C. Lasseter, C.D. Brown, A.S. Windass, A. Raza, The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **75**, 455-463 (2004).
- 68) P.D. Martin, A.L. Dane, D.W. Schneck, M.J. Warwick, An open-label, randomized, three-way crossover trial of the effects of coadministration of rosuvastatin and fenofibrate on the pharmacokinetic properties of rosuvastatin and fenofibric acid in healthy male volunteers, *Clin. Ther.*, **25**, 459-471 (2003).
- 69) R.A. Boyd, R.H. Stern, B.H. Stewart, X. Wu, E.L. Reyner, E.A. Zegarac, E.J. Randinitis, L. Whitfield,

- Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion, *J. Clin. Pharmacol.*, **40**, 91-98 (2000).
- 70) P.A. Todd, K.L. Goa, Simvastatin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hypercholesterolaemia, *Drugs*, **40**, 583-607 (1990).
- 71) J.P. Deslypere, Clinical implications of the biopharmaceutical properties of fluvastatin, *Am. J. Cardiol.*, **73**, 12D-17D (1994).
- 72) H.T. Smith, L.A. Jokubaitis, A.J. Troendle, D.S. Hwang, W.T. Robinson, Pharmacokinetics of fluvastatin and specific drug interactions, *Am. J. Hypertens.*, **6**, 375 S-382 S (1993).
- 73) W.R. Garnett, Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **52**, 1639-1645 (1995).
- 74) P. Weber, J.T. Lettieri, L. Kaiser, A.L. Mazzu, Lack of mutual pharmacokinetic interaction between cerivastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, and digoxin in healthy normocholesterolemic volunteers, *Clin. Ther.*, **21**, 1563-1575 (1999).
- 75) P.D. Martin, J. Kemp, A.L. Dane, M.J. Warwick, D.W. Schneck, No effect of rosuvastatin on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers, *J. Clin. Pharmacol.*, **42**, 1352-1357 (2002).
- 76) A. Asberg, Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients, *Drugs*, **63**, 367-378 (2003).
- 77) P.H. Hinderling, D. Hartmann, Pharmacokinetics of digoxin and main metabolites/derivatives in healthy humans, *Ther. Drug Monit.*, **13**, 381-401 (1991).
- 78) B. Lacarelle, R. Rahmani, G. de Sousa, A. Durand, M. Placidi, J.P. Cano, Metabolism of digoxin, digoxigenin digitoxosides and digoxigenin in human hepatocytes and liver microsomes, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **5**, 567-582 (1991).
- 79) C. Verstuyft, S. Strabach, H. El-Morabet, R. Kerb, U. Brinkmann, L. Dubert, P. Jaillon, C. Funck-Brentano, G. Trugnan, L. Becquemont, Dipyridamole enhances digoxin bioavailability via P-glycoprotein inhibition, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **73**, 51-60 (2003).
- 80) L.H. Cohen, R.E. van Leeuwen, G.C. van Thiel, J.F. van Pelt, S.H. Yap, Equally potent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P 450 enzymes, *Biopharm. Drug Dispos.*, **21**, 353-364 (2000).
- 81) C. Transon, T. Leemann, P. Dayer, In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolizing cytochrome P 450 isozymes (CYP 2 C 9, CYP 2 D 6 and CYP 3 A 4) by HMG-CoA reductase inhibitors, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **50**, 209-215 (1996).
- 82) W. Jacobsen, B. Kuhn, A. Soldner, G. Kirchner, K.F. Sewing, P.A. Kollman, L.Z. Benet, U. Christians, Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin, *Drug. Metab. Dispos.*, **28**, 1369-1378 (2000).
- 83) M. Ishigami, T. Honda, W. Takasaki, T. Ikeda, T. Komai, K. Ito, Y. Sugiyama, A comparison of the effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a (HMG-CoA) reductase inhibitors on the CYP 3 A 4-dependent oxidation of mexazolam in vitro, *Drug Metab. Dispos.*, **29**, 282-288 (2001).
- 84) M. Ishigami, M. Uchiyama, T. Kondo, H. Iwabuchi, S. Inoue, W. Takasaki, T. Ikeda, T. Komai, K. Ito, Y. Sugiyama, Inhibition of in vitro metabolism of simvastatin by itraconazole in humans and prediction of in vivo drug-drug interactions, *Pharm. Res.*, **18**, 622-631 (2001).
- 85) W. Jacobsen, G. Kirchner, K. Hallensleben, L. Mancinelli, M. Deters, I. Hackbarth, L.Z. Benet, K.F. Sewing, U. Christians, Comparison of cytochrome P-450-dependent metabolism and drug interactions of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors lovastatin and pravastatin in the liver, *Drug Metab. Dispos.*, **27**, 173-179 (1999).
- 86) V. Fischer, L. Johanson, F. Heitz, R. Tullman, E. Graham, J.P. Baldeck, W.T. Robinson, The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor fluvastatin: effect on human cytochrome P-450 and implications for metabolic drug interactions, *Drug Metab. Dispos.*, **27**, 410-416 (1999).
- 87) N. Mizuno, T. Niwa, Y. Yotsumoto, Y. Sugiyama, Impact of drug transporter studies on drug discovery and development, *Pharmacol. Rev.*, **55**, 425-461 (2003).
- 88) K. M. Jalava, J. Partanen, P.J. Neuvonen, Itraconazole decreases renal clearance of digoxin., *Ther. Drug Monit.*, **19**, 609-613 (1997).
- 89) J.H. Lin, M. Yamazaki, Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications, *Clin. Pharmacokin.*, **42**, 59-98 (2003).
- 90) E. Wang, C.N. Casciano, R.P. Clement, W.W. Johnson, HMG-CoA reductase inhibitors(statins)characterized as direct inhibitors of P-glycoprotein, *Pharm. Res.*, **18**, 800-806 (2001).
- 91) T. Sakaeda, K. Takara, M. Kakumoto, N. Ohmoto, T. Nakamura, K. Iwaki, Y. Tanigawara, K. Okumura, Simvastatin and lovastatin, but not pravastatin, interact with MDR 1, *J. Pharm. Pharmacol.*, **54**, 419-423 (2002).
- 92) P.F. Smith, R.S. Eydeloth, S.J. Grossman, R.J. Stubbs, M.S. Schwart, J.I. Germershausen, K.P. Vyas, P.H. Kari, J.S. MacDonald, HMG-CoA reductase inhibitor-induced myopathy in the rat: cyclosporine A interaction and mechanism studies, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **257**, 1225-1235 (1991).
- 93) B. Hsiang, Y. Zhu, Z. Wang, Y. Wu, V. Sasseville, W. P. Yang, T.G. Kirchgessner, A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP 2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human

- hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters, *J. Biol. Chem.*, **274**, 37161-37168 (1999).
- 94) J. Konig, Y. Cui, A.T. Nies, D. Keppler, A novel human organic anion transporting polypeptide localized to the basolateral hepatocyte membrane, *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.*, **278**, G156-G164 (2000).
- 95) Y. Shitara, T. Itoh, H. Sato, A.P. Li, Y. Sugiyama, Inhibition of transporter-mediated hepatic uptake as a mechanism for drug-drug interaction between cerivastatin and cyclosporin A, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **304**, 610-616 (2003).
- 96) K. Kajinami, N. Takekoshi, Y. Saito, Pitavastatin : efficacy and safety profiles of a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor, *Cardiovasc. Drug. Rev.*, **21**, 199-215 (2003).
- 97) Y. Cui, J. Konig, A.T. Nies, M. Pfannschmidt, M. Hergt, W.W. Franke, W. Alt, R. Moll, D. Keppler, Detection of the human organic anion transporters SLC 21 A 6 (OATP 2) and SLC 21 A 8 (OATP 8) in liver and hepatocellular carcinoma, *Lab. Invest.*, **83**, 527-538 (2003).
- 98) M. Hirano, K. Maeda, Y. Shitara, Y. Sugiyama, Contribution of OATP 2 (OATP 1 B 1) and OATP 8 (OATP 1 B 3) to the Hepatic Uptake of Pitavastatin in Humans, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **311**, 139-146 (2004).
- 99) S.R. Vavricka, J. Van Montfoort, H.R. Ha, P.J. Meier, K. Fattinger, Interactions of rifamycin SV and rifampicin with organic anion uptake systems of human liver, *Hepatology*, **36**, 164-172 (2002).
- 100) G.A. Kullak-Ublick, M.G. Ismail, B. Stieger, L. Landmann, R. Huber, F. Pizzagalli, K. Fattinger, P.J. Meier, B. Hagenbuch, Organic anion-transporting polypeptide B (OATP-B) and its functional comparison with three other OATPs of human liver, *Gastroenterology*, **120**, 525-533 (2001).
- 101) T. Nozawa, K. Imai, J. Nezu, A. Tsuji, I. Tamai, Functional characterization of pH-sensitive organic anion transporting polypeptide OATP-B in human, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **308**, 438-445 (2004).
- 102) T. Nozawa, S. Sugiura, M. Nakajima, A. Goto, T. Yokoi, J. Nezu, A. Tsuji, I. Tamai, Involvement of organic anion transporting polypeptides in the transport of troglitazone sulfate : implications for understanding troglitazone hepatotoxicity, *Drug Metab. Dispos.*, **32**, 291-294 (2004).
- 103) T. Prueksaritanont, R. Subramanian, X. Fang, B. Ma, Y. Qiu, J.H. Lin, P.G. Pearson, T.A. Baillie, Glucuronidation of statins in animals and humans : a novel mechanism of statin lactonization, *Drug Metab. Dispos.*, **30**, 505-512 (2002).
- 104) Y. Shitara, M. Hirano, H. Sato, Y. Sugiyama, Gemfibrozil and Its Glucuronide Inhibit the Organic Anion Transporting Polypeptide 2 (OATP 2/OATP 1 B 1 : SLC 21 A 6)-Mediated Hepatic Uptake and CYP 2 C 8-Mediated Metabolism of Cerivastatin : Analysis of the Mechanism of the Clinically Relevant Drug-Drug Interaction between Cerivastatin and Gemfibrozil, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **311**, 228-236 (2004).
- 105) T. Prueksaritanont, J.J. Zhao, B. Ma, B.A. Roadcap, C. Tang, Y. Qiu, L. Liu, J.H. Lin, P.G. Pearson, T.A. Baillie, Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **301**, 1042-1051 (2002).

現行の添付文書に対する病院薬剤師の意識調査

齋藤充生*, 平田睦子, 浦野 勉, 三宅真二, 長谷川隆一

国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部

Survey of Hospital Pharmacists' Opinions of Current Japanese Package Inserts

Mitsuo Saito*, Mutsuko Hirata-Koizumi, Tsutomu Urano,

Shinji Miyake and Ryuichi Hasegawa

Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences

{ Received September 1, 2006 }
{ Accepted February 19, 2007 }

The package insert (PI) is a primary source of information for healthcare providers and their format in Japan was dramatically altered in 1997 to make them simpler and easier to understand. In order to investigate the attitude of hospital pharmacists toward current Japanese PIs and how they are used, we sent a questionnaire to 320 hospitals in cooperation with the Japanese Society of Hospital Pharmacists. It had a general section and a more detailed section that focused on drug interactions and pharmacokinetics.

We received responses from 266 hospitals (83.1%). The majority of respondents approved of the order of the current PI (94.2%) and all of them felt the need for background information when the details of a PI were revised. In the section of the questionnaire on drug interactions and pharmacokinetics, nearly all of the respondents approved the tabulation of drug interactions (99.2%). On the other hand, many responders considered detailed information such as that concerning drug names, quantitative pharmacokinetic data and specific metabolic enzymes to be insufficient, and many wanted to have note made when a pharmacokinetic effect was observed in healthy volunteers (67.7%). A large number of pharmacists also wished to have more information on drug interactions.

In conclusion, we feel that a minimal amount of quantitative data on drug interactions and other critical information needs to be included in PIs without spoiling the current easy-to-understand format.

Key words — 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・用量その他使用および取扱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わ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¹⁻³⁾。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。

この切り替えからすでに、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および様式等に関する事項、相互作用および薬物動態に関する事項として、相互作用欄およ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、調査票の送付およ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 カ月とした。

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および様式等について

「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」(図 1)に対しては、「添付文書そのもの(紙媒体)

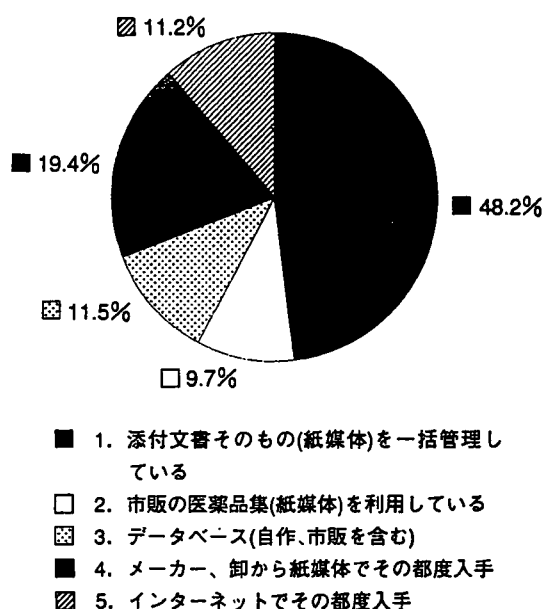


図 1. 添付文書情報は主としてどのように入手・管理していますか(有効回答数 278 件)

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」(図 2)に対しては、94.4% とほとん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」(図 3)の設問では、「現在の記載順でよい」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、変更理由およびその根拠を記載する必要がありますか」(図 4)については、「緊急安全

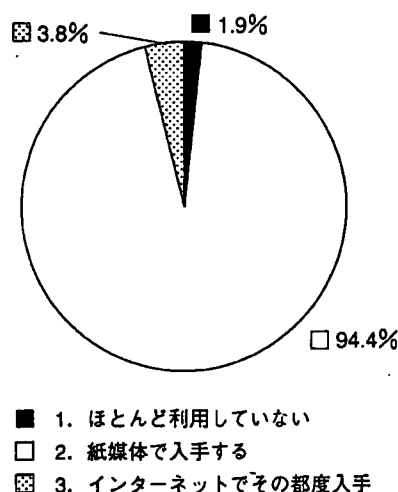


図 2. インタビューフォームの情報は主にどのように入手していますか(有効回答数 266 件)

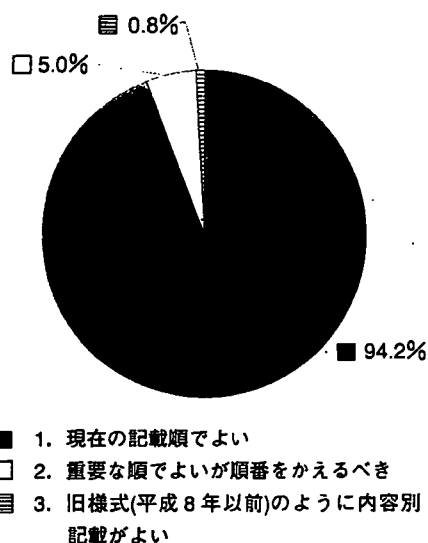


図 3. 添付文書の記載順序について、現在は、重要と思われる順番とされていますが、どのようにすべきとお考えですか(有効回答数 260 件)

性情報のように、変更理由およ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、「変更理由およ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。不要とする意見はほとんどなかった。

2. 相互作用およ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」(図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

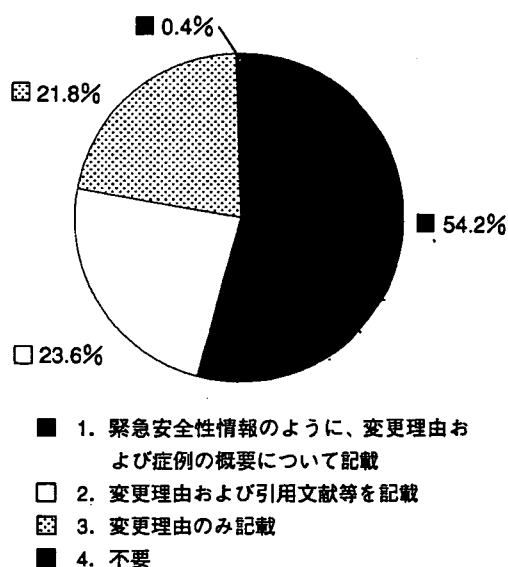


図4. 緊急安全性情報以外の使用上の注意の改訂については、変更内容のみ記載されている場合がありますが、変更理由およびその根拠を記載する必要がありますか(有効回答数271件)

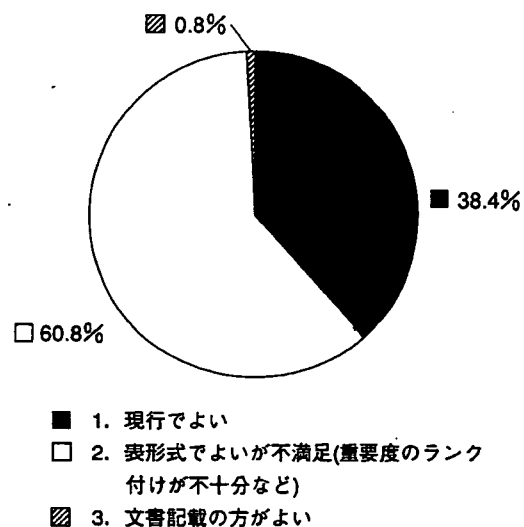


図5. 現状の添付文書の相互作用欄に使用されている「一覧表形式」は使いやすいですか(有効回答数263件)

分など)が60.8%を占めた。しかしながら、「文書記載の方がよい」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、見てわ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」(図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」, 「フィプラート系薬剤」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」(図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だと思いますか」の情報提供についての設問(図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

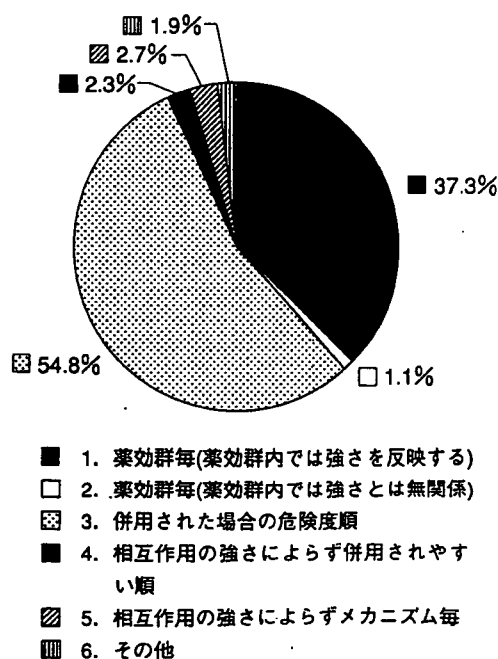


図6. 添付文書の相互作用欄の記載順序について、最も良いと思われるものを選んでください(有効回答数263件)