

表5 遺伝子多型での検索結果

整理番号	日本標準商品分類番号	販売名	有効成分名	効果・効能	遺伝子に関連する事項																												
1	87625	アイセントレス錠	ラルテグラビルカリウム	HIV 感染症 (HIV インテグラーゼ活性阻害)	<p>【薬物動態】</p> <p>8. その他の要因</p> <p>5)UGT1A1 遺伝多型</p> <p>UGT1A1 の遺伝多型によってラルテグラビルの薬物動態が臨床的に意味のある影響を受けるという証拠はない。*28/*28 遺伝子型を持つ被験者30 例と野生型を持つ被験者27 例との比較において、AUCの幾何平均比(90%信頼区間)は1.41(0.96, 2.09)であった。</p> <p>BENCHMRK 1 及び2 表現型/遺伝子型感受性スコア別の臨床試験成績</p>																												
2	873999	アザチオプリン錠 (イムラン錠)	アザチオプリン	下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植	<p>10.その他の注意</p> <p>4)チオプリンメチルトランスフェラーゼ(TPMT)が遺伝的に欠損している患者においては、骨髓抑制があらわれやすいとの報告がある。【「薬物動態」の項参照】</p> <p>5)TPMT活性が遺伝的に欠損している患者に TPMTを阻害する薬剤(アミノサリリル酸誘導体等)と本剤を併用する場合には、骨髓抑制が増強される可能性がある。</p>																												
3	872329	オメプラール錠 オメプラール注用 オメプラゾン錠	オメプラゾール	プロトンポンプ・インヒビター	<p>ヒドロキシ体及びスルホン体の生成にはそれぞれ主に CYP2C19 及び CYP3A4 が関与し、ヒドロキシ体への代謝クリアランスはスルホン体の4倍であると報告されている。CYP2C19には遺伝多型が存在し、遺伝学的にCYP2C19の機能を欠損する個体(PM)は日本人を含むモンゴロ人種で13~20%、コーカサス系人種で3~4%と報告されている。PMにおけるオメプラゾールの緩やかな代謝は、他のプロトンポンプ阻害剤と同様である。</p>																												
4	871149	セレコックス錠	セレコキシブ	非ステロイド性消炎・鎮痛剤(COX-2選択的阻害剤)	<p>5.代謝・排泄</p> <p>(1)代謝</p> <p>In vitro(13)及びin vivo試験の結果から、本剤は主として 薬物代謝酵素CYP2C9を介して代謝されることが明らかとなっている。CYP2C9には遺伝多型が存在し、Ile359→Leu359のアミノ酸置換により薬剤によっては代謝速度が低下する場合がある。日本人218例を対象としたCYP2C9の研究では、Ile359→Leu359のホモ接合体(CYP2C9*3/*3)は存在しなかったが、Leu359のヘテロ接合体(CYP2C9*1/*3)は218例中9例(4.1%)存在したとの報告がある。CYP2C9の遺伝多型(CYP2C9*3)の影響として、セレコキシブを単回又は反復投与したとき、CYP2C9のヘテロ接合体(Ile359→Leu359, CYP2C9*1/*3)を有する健康成人15例のAUCは野生型(CYP2C9*1/*1)の健康成人137例に比べて約1.6倍と高値を示した(16)。健康成人にセレコキシブ10mgを単回投与したとき、CYP2C9*1/*1(4例)と比較し、CYP2C9*3/*3(3例)のAUCは約3倍高値を示し(外国人データ17)、健康成人にセレコキシブ20mgを1日1回7日間反復投与したとき、CYP2C9*1/*1(7例)と比較し、CYP2C9*3/*3(3例)のCmaxは約4倍、AUCは約7倍高値を示すことが報告されている(外国人データ)。</p>																												
5	872329	タケブロン静注用	ランソプラゾール	経口投与不可能な下記の疾患 出血を伴う胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜炎	<p>1.本剤の静脈内投与における血清中濃度には個体間で差が認められる。CYP2C19の遺伝子タイプにより、本剤が速やかに代謝される群(Extensive Metabolizer: EM)と緩やかに代謝される群(Poor Metabolizer: PM)に分類した健康成人男子12例(EM:8例、PM:4例)を対象として、1回30mg 1日2回を5日間点滴静注した場合の血清中濃度は図のとおりである。1)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CYP2C19による代謝型</th> <th>AUC 0-12 (ng・h/mL)</th> <th>Cmax (ng/mL)</th> <th>t 1/2 (h)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EM</td> <td>4386 ± 1335</td> <td>2262 ± 354</td> <td>1.5 ± 0.4</td> </tr> <tr> <td>PM</td> <td>10415 ± 1159</td> <td>2727 ± 315</td> <td>4.0 ± 0.7</td> </tr> <tr> <td>EM</td> <td>± 1541 2414 ±</td> <td>2414 ± 406</td> <td>1.6 ± 0.5</td> </tr> <tr> <td>PM</td> <td>12579 ± 1939</td> <td>3134 ± 316</td> <td>4.2 ± 1.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>3. 代謝 ランソプラゾールは主にCYP2C19及びCYP3A4により代謝される。3) CYP2C19には遺伝多型が存在し、日本人をはじめとするアジア系のモンゴロ人種では約10~20%がPMであると報告されている。4)</p>	CYP2C19による代謝型	AUC 0-12 (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	t 1/2 (h)	EM	4386 ± 1335	2262 ± 354	1.5 ± 0.4	PM	10415 ± 1159	2727 ± 315	4.0 ± 0.7	EM	± 1541 2414 ±	2414 ± 406	1.6 ± 0.5	PM	12579 ± 1939	3134 ± 316	4.2 ± 1.1								
CYP2C19による代謝型	AUC 0-12 (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	t 1/2 (h)																														
EM	4386 ± 1335	2262 ± 354	1.5 ± 0.4																														
PM	10415 ± 1159	2727 ± 315	4.0 ± 0.7																														
EM	± 1541 2414 ±	2414 ± 406	1.6 ± 0.5																														
PM	12579 ± 1939	3134 ± 316	4.2 ± 1.1																														
6	874291	フェマーラ錠	レトゾール	閉経後乳癌	<p>【薬物動態】</p> <p>7. CYP2A6遺伝多型の薬物動態に及ぼす影響(17)</p> <p>閉経後乳癌患者にレトゾール2.5mgを1日1回反復経口投与したとき、薬物代謝酵素CYP2A6の欠損あるいは活性低下を引</p> <p>き起こす遺伝子型(CYP2A6*4, CYP2A6*7, CYP2A6*9, CYP2A6*10)同士の組み合わせを有する群(SM群)、野生型遺伝子であるCYP2A6*1AあるいはCYP2A6*1Bを有する群(EM群)ともに、血漿中トラフ濃度は投与開始4~8週で定常状態に達したものの、平均血漿中トラフ濃度はEM群に比較してSM群で約2倍高かった。</p>																												
7	871149	ロルカム錠	ロルノキシカム	非ステロイド性消炎・鎮痛剤	<p>【薬物動態】</p> <p>3. 代謝・排泄</p> <p>本剤の代謝酵素チクローム P450 2C9(CYP2C9)で代謝される他剤を併用することで血漿中濃度が上昇する可能性が考えられる。ロルノキシカムを投与された患者の中にAUCやT1/2が通常よりも大きい患者が存在する場合がある。本剤の薬物代謝酵素チクローム P450 2C9(CYP2C9)には遺伝多型が存在することから、代謝能力の低い人ではロルノキシカムの血漿中濃度が上昇する可能性が考えられる。</p>																												
8	876149	クラリス錠 200	日局 クラリスロマイシン	一般感染症	<p>【薬物動態】</p> <p>1. 血中濃度</p> <p>アモキシシリン水和物、ラベプラゾールナトリウムと併用して400 mg(力価)を1日2回(計12回)反復経口投与したときの平均血中濃度及び各パラメーターの値は以下のようであった。肝代謝酵素チクロームP450 2C19 遺伝子型</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>測定法</th> <th>Cmax (μg/mL)</th> <th>Tmax (hr)</th> <th>T1/2 (hr)</th> <th>AUC0-12 (μg・hr/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">成人 (EM注1)、n=15) 400mg、アモキシシリン水和物、ラベプラゾールナトリウム併用時注2)</td> <td>HPLC 未変化体</td> <td>2.33</td> <td>2.4</td> <td>6.43</td> <td>17.5</td> </tr> <tr> <td>HPLC 代謝物</td> <td>0.82</td> <td>2.6</td> <td>9.71</td> <td>7.65</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">成人 (PM注1)、n=4) 400mg、アモキシシリン水和物、ラベプラゾールナトリウム併用時注2)</td> <td>HPLC 未変化体</td> <td>1.99</td> <td>2.5</td> <td>4.49</td> <td>14.03</td> </tr> <tr> <td>HPLC 代謝物</td> <td>0.95</td> <td>2.4</td> <td>7.51</td> <td>8.46</td> </tr> </tbody> </table> <p>EM: extensive metabolizer PM: poor metabolizer</p>		測定法	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC0-12 (μg・hr/mL)	成人 (EM注1)、n=15) 400mg、アモキシシリン水和物、ラベプラゾールナトリウム併用時注2)	HPLC 未変化体	2.33	2.4	6.43	17.5	HPLC 代謝物	0.82	2.6	9.71	7.65	成人 (PM注1)、n=4) 400mg、アモキシシリン水和物、ラベプラゾールナトリウム併用時注2)	HPLC 未変化体	1.99	2.5	4.49	14.03	HPLC 代謝物	0.95	2.4	7.51	8.46
	測定法	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC0-12 (μg・hr/mL)																												
成人 (EM注1)、n=15) 400mg、アモキシシリン水和物、ラベプラゾールナトリウム併用時注2)	HPLC 未変化体	2.33	2.4	6.43	17.5																												
	HPLC 代謝物	0.82	2.6	9.71	7.65																												
成人 (PM注1)、n=4) 400mg、アモキシシリン水和物、ラベプラゾールナトリウム併用時注2)	HPLC 未変化体	1.99	2.5	4.49	14.03																												
	HPLC 代謝物	0.95	2.4	7.51	8.46																												
9	87625	ストックリンORカプセル 200 ストックリンOR錠 200mg ストックリンOR錠 600mg	エファビレンツ	HIV-1 感染症	<p>3. 代謝</p> <p>(1)ヒトでのin vivo試験及びヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験では、本剤は主にチクロームP450によって水酸化され、続いてこれら水酸化代謝物はグルクロン酸抱合を受けることが示唆された。これらの代謝物はHIV-1に対して本質的に不活性であった。ヒトにおける本剤の代謝は、CYP3A4及びCYP2B6が関与する。また、臨床用量の血漿中濃度範囲(Ki値:8.5~17μM)で、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4を阻害するが、CYP2E1は阻害せず、臨床的に到達可能な量よりかなり高濃度でCYP2D6及びCYP1A2(Ki値:82~160μM)を阻害した。</p> <p>(2)CYP2B6では、516G>T(アミノ酸配列:Gln172His)の一塩基多型が認められている。HIV 感染症患者に本剤600mg 1日1回を含む併用療法を行った場合、CYP2B6の遺伝子型が516TTの患者群では516GGの患者群と比べて、定常状態におけるAUCが約3倍に増加した。1)なお、CYP2B6 516TTの遺伝子型をもつ集団の割合は、日本人では8.9%との報告がある。2)</p> <p>【薬物動態】</p> <p><CYP2D6の遺伝子型の解析></p> <p>本臨床評価に際し、CYP2D6活性を遺伝子型により分類し、不活性型アレルをホモ有する場合は不活性(Poor Metabolizer, PM)、それ以外を通常活性(Extensive Metabolizer, EM)と定義した。日本人ではPMの割合が少ないことから、EMを更に細分化し、CYP2D6の活性が低下した遺伝子に関連するIntermediate Metabolizer(IM)を定義した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CYP2D6表現型</th> <th>CYP2D6表現型の詳細分類</th> <th>CYP2D6遺伝子型注1 (アレル/アレル)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PM</td> <td>PM</td> <td>不活性型/不活性型</td> </tr> <tr> <td>UM(Ultra Rapid Metabolizer)</td> <td>通常活性型/通常活性型</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">EM</td> <td>ホモ接合体EM</td> <td>通常活性型/通常活性型 活性低下型/通常活性型</td> </tr> <tr> <td>ヘテロ接合体EM</td> <td>不活性型/通常活性型</td> </tr> <tr> <td>IM</td> <td>活性低下型/不活性型 活性低下型/活性低下型</td> </tr> </tbody> </table>	CYP2D6表現型	CYP2D6表現型の詳細分類	CYP2D6遺伝子型注1 (アレル/アレル)	PM	PM	不活性型/不活性型	UM(Ultra Rapid Metabolizer)	通常活性型/通常活性型	EM	ホモ接合体EM	通常活性型/通常活性型 活性低下型/通常活性型	ヘテロ接合体EM	不活性型/通常活性型	IM	活性低下型/不活性型 活性低下型/活性低下型													
CYP2D6表現型	CYP2D6表現型の詳細分類	CYP2D6遺伝子型注1 (アレル/アレル)																															
PM	PM	不活性型/不活性型																															
	UM(Ultra Rapid Metabolizer)	通常活性型/通常活性型																															
EM	ホモ接合体EM	通常活性型/通常活性型 活性低下型/通常活性型																															
	ヘテロ接合体EM	不活性型/通常活性型																															
	IM	活性低下型/不活性型 活性低下型/活性低下型																															
		ストラテラカプセル 5mg																															
		ストラテラカプセル																															

表5 遺伝子多型での検索結果

整理番号	日本標準商品分類番号	販売名	有効成分名	効果・効能	遺伝子に関連する事項
10	8711179	アトモキシゼン塩酸塩	小児期における注意欠陥／多動性障害(AD/HD)		<p>1. 血漿中濃度</p> <p>(1) 単回投与 CYP2D6 EM健康成人にアトモキシゼン(10, 40, 90又は120mgを単回経口投与注)したときの最高血漿中濃度(C_{max})及び血漿中濃度曲線下面積(AUC)は、投与量に比例して増加した。 《CYP2D6 EM健康成人にアトモキシゼン10, 40, 90又は120mgを単回経口投与したときの血漿中アトモキシゼン濃度(標準偏差)》 《CYP2D6 EM健康成人にアトモキシゼンを単回経口投与したときのアトモキシゼンの薬物動態学的パラメータ〔算術平均値(CV%)〕》</p> <p>(2) 反復投与 CYP2D6 EM健康成人にアトモキシゼン1回40mg又は60mgを1日2回7日間反復経口投与注)したときの血漿中濃度は、初回投与後約1時間後にそれぞれC_{max} 427.34ng/mL及び615.52ng/mLに達した。反復投与開始から約24時間で定常状態に達すると予測され、反復投与時において最終投与後約1時間後にC_{max} 604.52ng/mL及び874.33ng/mLに達した。 《CYP2D6 EM健康成人にアトモキシゼンを反復経口投与したときのアトモキシゼンの薬物動態学的パラメータ〔算術平均値(CV%)〕》</p> <p>(3) 成人と患児の薬物動態比較(外国人での成績) CYP2D6 EM健康成人と患児(7~14歳)の薬物動態を比較した結果を示した。患児と成人のC_{max}(投与量を体重で補正)及び消失半減期は同程度であることが示された。体重補正したクリアランスと分布容積にも両者間で大きな違いは認められなかった。</p> <p>2. 吸収(外国人での成績) CYP2D6 EM及びPM健康成人における絶対的生物学利用率はそれぞれ約63%及び94%であった。</p> <p>3. 分布 アトモキシゼン静脈内投与後の分布容積は0.85L/kg(CYP2D6 EM健康成人)及び0.91L/kg(CYP2D6 PM健康成人)であり、主に全体液中に広く分布すると考えられた(外国人での成績)。アトモキシゼン濃度150~3000ng/mLの範囲において、in vitro ヒト血漿蛋白結合率は約98%であり、主にアルブミンに結合する。</p> <p>4. 代謝 アトモキシゼンは主に薬物代謝酵素CYP2D6によって代謝される。主要酸化代謝物は4-ヒドロキシ体であり、これはすくなくグルクロン酸抱合化される。4-ヒドロキシ体はアトモキシゼンとほぼ同等のノルアドレナリン取り込み阻害作用を有するが血漿中濃度は非常に低い。4-ヒドロキシ体は主にCYP2D6により生成されるが、CYP2D6活性が欠損しているも、他の数種のCYP酵素から低速ながら生成される(外国人での成績)。また、CYP2D6活性で欠損した被験者から得られたヒト肝ミクロソームを用いたin vitro 試験では、アトモキシゼンとCYP2D6阻害剤を併用しても4-ヒドロキシ体生成に対して阻害は認められなかった。ヒト肝ミクロソーム及び培養肝細胞を用いたin vitro 試験により、アトモキシゼンはCYP1A2又はCYP3Aを誘導しないこと、CYP1A2, CYP3A, CYP2D6又はCYP2C9を阻害しないことが確認された。</p> <p>5. 排泄(外国人での成績) 健康成人統合解析におけるアトモキシゼンの平均消失半減期は、CYP2D6 EM及びPMでそれぞれ3.6時間及び20.6時間であった。健康成人にアトモキシゼン1回20mgを1日2回5日間反復経口投与した後に、14C標識アトモキシゼン20mgを単回経口投与したときの放射能は、CYP2D6 EMでは投与後18時間以内に投与量の約96%が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約2%が排泄されたCYP2D6 PMでは、投与後264時間以内に投与した放射能の約80%が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約17%が排泄された。また尿中から回収された放射能のうち、未変化体は約1%(EM)及び約2%(PM)であり、主代謝物の4-ヒドロキシアトモキシゼン-β-グルクロン酸抱合体は84%(EM)及び31%(PM)であった。 《外国人健康成人男性に14C-アトモキシゼン20mgを単回経口投与後の放射能の累積排泄率(%)〔算術平均値±SD〕》</p> <p>6. 食事の影響(外国人での成績) CYP2D6 EM健康成人にアトモキシゼン40mg又は60mgを空腹時又は食後に単回経口投与注)したとき、高脂肪食摂取によって空腹時に比べC_{max}は37%減少し、T_{max}は約2時間遅延したが、AUCには差は認められなかった。 CYP2D6 EM患児における母集団薬物動態解析の結果では、食事によるC_{max}の減少は9%であった。</p> <p>7. 腎機能障害時の血漿中濃度(外国人での成績) CYP2D6 EMの成人腎不全患者にアトモキシゼン20mgを単回経口投与注)したとき、末期腎不全患者において、健康成人に比較して64%のAUCの増大が認められたが、体重で補正した投与量に換算することによって、その差は24%になった。</p> <p>8. 肝機能障害時の血漿中濃度(外国人での成績) CYP2D6 EMの成人肝障害患者にアトモキシゼン20mgを単回経口投与注)したとき、中等度(Child-Pugh Class B)及び重度(Child-Pugh Class C)肝障害患者において、それぞれ健康成人と比較してAUCが約2倍及び約4倍に増大した。</p> <p>9. CYP2D6遺伝子多型の薬物動態に及ぼす影響 外国のPM健康成人では、EM健康成人に比較して、定常状態の本剤の平均血漿中濃度(C_{av,ss})が約10倍、定常状態のC_{max,ss}が約5倍高値であった。 《外国人健康成人における臨床薬理試験統合解析から得られたアトモキシゼンの薬物動態学的パラメータ(幾何平均値(被験者間CV%))》 日本人において、EMを更に3つに分類した場合(ホモ接合型EM、ヘテロ接合型EM及びIM)、IMのAUCの幾何平均値はホモ接合型EM又はヘテロ接合型EMに比べてそれぞれ約2倍又は約1.7倍高値であった。なお、日本人ではPMは1%未満と報告されている。 《日本人CYP2D6 EM健康成人にアトモキシゼン120mgを単回経口投与したときのアトモキシゼンの薬物動態学的パラメータ〔算術平均値(CV%)〕》</p> <p>10. 薬物相互作用</p> <p>(1) 蛋白結合率の高い薬剤との併用(in vitro 試験) アトモキシゼンは、治療濃度のアセチルサリチル酸、ジアセパム、フェニトイン、ワルファリンのヒト血漿蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。同様に上記薬剤は、アトモキシゼンのヒト血漿蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。</p> <p>(2) メチルフェニデートとの併用(外国人での成績) CYP2D6 EM健康成人にメチルフェニデート60mgを1日1回5日間経口投与し、アトモキシゼン60mgを3, 4, 5日目に1日2回3日間経口投与注)したとき、アトモキシゼンとメチルフェニデートの併用により、メチルフェニデート単剤投与時に認められた心拍数及び収縮期・拡張期血圧への影響は増強しなかった。</p> <p>(3) 吸入サルブタモールとの併用(外国人での成績) CYP2D6 EM健康成人にアトモキシゼン80mgを1日1回経口投与時注)の定常状態で、サルブタモール200 μgを吸入投与したとき、アトモキシゼンと吸入サルブタモール併用により心拍数及び血圧への影響が認められたが、わずかであった。アトモキシゼン存在下及び非存在下で吸入サルブタモールの反復投与した後も心拍数は変化しなかった。</p> <p>(4) サルブタモール静脈内投与との併用(外国人での成績) CYP2D6 EM健康成人においてアトモキシゼン60mgを1日2回5日間経口投与注)し、サルブタモールの1, 3, 5日目に5 μg/minの流速で2時間かけて静脈内投与したとき、サルブタモール静脈内投与に起因する心拍数及び収縮期血圧を含む心血管変化に増強が認められた。</p> <p>(5) CYP2D6阻害剤との併用(外国人での成績) CYP2D6 EMの健康成人にパロキセチン20mgを1日1回経口投与時の定常状態で、アトモキシゼン20mgを1日2回反復経口投与したとき、パロキセチンとの併用により、定常状態における本剤のC_{max}及びAUCはそれぞれ約3.5倍及び約6.5倍に増加し、そのときの血中濃度はCYP2D6 PM健康成人に本剤を単剤投与したときの血中濃度と同程度であった。 《アトモキシゼン単剤又はパロキセチンと併用投与したときのアトモキシゼンの薬物動態パラメータ(最小二乗幾何平均値)》</p> <p>(6) 胃のpHに影響する薬剤との併用(外国人での成績) CYP2D6 EM健康成人にアトモキシゼン40mg単回経口投与注)、あるいはオメプラゾール80mg又はマグネシウム/アルミニウム水酸化物20mLを併用投与したとき、アトモキシゼンの生物学利用率は変化しなかった。</p> <p>(7) デンブラミンとの併用(外国人での成績) CYP2D6 EM健康成人にアトモキシゼン40mg又は60mgを1日2回13日間経口投与注)し、CYP2D6の基質であるデンブラミン50mgを単回経口投与したとき、アトモキシゼンはデンブラミンの薬物動態に影響を与えなかった。</p> <p>(8) ミダゾラムとの併用(外国人での成績)</p> <p>【薬物動態】 2. 非徐放性製剤における薬物動態 (6) 薬物相互作用 1) ケトコナゾール(CYP3A4阻害剤)(外国人データ)2) PMにおいて1日200 mgのケトコナゾール(錠剤及び注射剤は国内未承認)を単回及び反復経口投与した際、それぞれトルテロジンのC_{max}及びAUCは、2及び2.2~2.5倍の値を示した。CYP3A4阻害剤(アゾール系抗真菌薬(イトラコナゾール、ミコナゾール等)、マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン、クラリスロマイシン等)、シクロスポリン、ドンブラスチン等)との併用ではトルテロジンの血中濃度の向上</p>

デトルン
ールカプ
セル2mg

表5 遺伝子多型での検索結果

整理番号	日本標準商品分類番号	販売名	有効成分名	効果・効能	遺伝子に関連する事項																																
11	87259	デトルシ トールカプ セル4mg	酒石酸トルテ ロジン	過活動膀胱における尿意切迫感、 頻尿及び切迫性尿失禁	昇が予想される。 2)フルオキセチン(CYP2D6阻害薬)(外国人データ)22) 1日20mgのフルオキセチン(国内未承認)を反復経口投与にて併用した際、 トルテロジンの代謝は阻害され、EM(CYP2D6活性が正常な者)におい てトルテロジンのAUCは4.8倍上昇し、PMの薬物動態に類似した。DD01 のCmax及びAUCは、それぞれ約50%及び約20%減少した。EMにおけるト ルテロジン及びDD01の非結晶型のAUCの上昇率は25%程度であった。 (7)QT間隔に対する影響(外国人データ)23) 健康成人男女被験者(年齢18~55歳、性別及びCYP2D6の遺伝子型(EM・PM)の比率はほぼ均等)48例を対象に、 トルテロジン非徐放性製剤4mg/日(2mg、1日2回)注1)、モキシシリン水化物750(力価)、及びクラリスロマイシン400mg/ 日及びプラセボを二重盲検クロスオーバー法により4日間反復投与し、投与4日目の定常状態において12時間 (tmax時含む)にわたってQT間隔の測定を行った。非徐放性製剤8mg/日(4mg、1日2回)注1)におけるQT間隔へ 【薬物動態】 1. 血中濃度 3剤併用投与 健康成人男子にラベプラゾールナトリウム20注)、アモキシシリン水化物750(力価)、及びクラリスロマイシン400 (力価)を1日2回7日間(計12回)反復経口投与した時のラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ 健康成人男子における3剤併用反復投与時の血漿中ラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ																																
12	872329	バリエツ 錠	ラベプラゾ ールナトリウ ム	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰 瘍、逆流性食道炎、Zollinger- Ellison症候群、非びらん性胃食道 逆流症 下記におけるヘリコバクター・ピロ リの除菌の補助胃潰瘍、十二指腸潰 瘍、胃MALTリンパ腫、特異性血小 板減少性紫斑病、早期胃癌に対す る内視鏡的治療後胃	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cmax (ng/mL)</th> <th>tmax (hr)</th> <th>AUC0-12 (ng·hr/mL)</th> <th>t1/2 (hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EM※(n=16)</td> <td>578±293</td> <td>3.0±0.7</td> <td>934±438</td> <td>0.72±0.19</td> </tr> <tr> <td>PM※(n=4)</td> <td>948±138</td> <td>2.8±0.5</td> <td>2600±474</td> <td>1.80±0.32</td> </tr> </tbody> </table> <p>※併代謝酵素チトクロームP450 2C19遺伝子型 EM: extensive metabolizer PM: poor metabolizer</p>		Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC0-12 (ng·hr/mL)	t1/2 (hr)	EM※(n=16)	578±293	3.0±0.7	934±438	0.72±0.19	PM※(n=4)	948±138	2.8±0.5	2600±474	1.80±0.32																	
	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC0-12 (ng·hr/mL)	t1/2 (hr)																																	
EM※(n=16)	578±293	3.0±0.7	934±438	0.72±0.19																																	
PM※(n=4)	948±138	2.8±0.5	2600±474	1.80±0.32																																	
13	876179	バイフェン 錠50mg バイフェン 錠200mg バイフェン 錠200mg静注	ポリコナゾ ール	重症又は難治性真菌感染症	<p>【薬物動態】 1. 血中濃度 (2)健康成人における反復投与時の血中濃度27) ポリコナゾールは、主にCYP2C19により代謝される。CYP2C19には遺伝子多型が存在するため、遺伝子のタイプに より標準的(EM: Extensive Metabolizer)、やや低い(HEM: Heterozygous Extensive Metabolizer)及び低い(PM: Poor Metabolizer)酵素活性を有する被験者に分けて解析した。 日本人健康成人男性に、本剤1回200mg 1日2回反復投与(負荷投与: 初日に1回400mg 1日2回)したところ、EM 及びHEMで2日目、PMで3日目にほぼ定常状態に達した。 投与7日目の薬物動態パラメータ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CYP2C19 遺伝子型</th> <th>例数</th> <th>Cmax (µg/mL)</th> <th>AUC F (µg·h/mL)</th> <th>tmax (h)</th> <th>t1/2 (h)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EM</td> <td>5</td> <td>2.15(30)</td> <td>12.02(45)</td> <td>1.4(39)</td> <td>6.1(15)</td> </tr> <tr> <td>HEM</td> <td>5</td> <td>3.36(24)</td> <td>20.01(37)</td> <td>1.6(68)</td> <td>6.1(14)</td> </tr> <tr> <td>PM</td> <td>10</td> <td>6.67(14)</td> <td>65.05(17)</td> <td>1.8(47)</td> <td>9.0(12)</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値(%) CV</p>	CYP2C19 遺伝子型	例数	Cmax (µg/mL)	AUC F (µg·h/mL)	tmax (h)	t1/2 (h)	EM	5	2.15(30)	12.02(45)	1.4(39)	6.1(15)	HEM	5	3.36(24)	20.01(37)	1.6(68)	6.1(14)	PM	10	6.67(14)	65.05(17)	1.8(47)	9.0(12)								
CYP2C19 遺伝子型	例数	Cmax (µg/mL)	AUC F (µg·h/mL)	tmax (h)	t1/2 (h)																																
EM	5	2.15(30)	12.02(45)	1.4(39)	6.1(15)																																
HEM	5	3.36(24)	20.01(37)	1.6(68)	6.1(14)																																
PM	10	6.67(14)	65.05(17)	1.8(47)	9.0(12)																																
14	873399	ブラビク ス錠25mg ブラビク ス錠75mg	クロビドグレ ル	○虚血性脳血管障害(心原性脳塞 栓症を除く)後の再発抑制 ○経皮的冠動脈形成術(PCI)が適 用される急性冠症候群(不安定狭 心症、非ST上昇心筋梗塞)	<p>【薬物動態】 * * 6. CYP2C19遺伝子多型が薬物動態に及ぼす影響参考(海外データ) 健康成人40例をCYP2C19の代謝能に応じて4群(各群10例)に分け、クロビドグレルとして初日に300mg、その 後75mg/日を4日間投与する試験を実施した。CYP2C19の2つの遺伝子多型(CYP2C19*2、CYP2C19*3)につ いていずれかをホモ接合体またはいずれもヘテロ接合体としても患者群(PM群)では、活性代謝物H4のAUC及 びCmaxが、野生型ホモ接合体群(EM群、CYP2C19*1/*1)と比較して低下した。なお、日本人におけるPMの頻 度は、18~22.5%との報告がある17)。 健康成人におけるCYP2C19遺伝子多型が活性代謝物H4の薬物動態パラメータに及ぼす影響</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">投与量</th> <th colspan="4">CYP2C19遺伝子型注1)</th> </tr> <tr> <th>UM</th> <th>EM</th> <th>IM</th> <th>PM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Cmax (ng/mL)</td> <td>300mg (1日目)</td> <td>24±10</td> <td>32±21</td> <td>23±11</td> <td>11±4</td> </tr> <tr> <td>75mg (5日目)</td> <td>12±6</td> <td>13±7</td> <td>12±5</td> <td>4±1</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AUC0-Tlast (ng·hr/mL)</td> <td>300mg (1日目)</td> <td>33±11</td> <td>39±24</td> <td>31±14</td> <td>14±6</td> </tr> <tr> <td>75mg (5日目)</td> <td>11±5</td> <td>12±6</td> <td>10±4</td> <td>3±1</td> </tr> </tbody> </table> <p>UM: CYP2C19*1/*17あるいはCYP2C19*17/*17 EM: CYP2C19*1/*1 IM: CYP2C19*1/*2あるいはCYP2C19*1/*3 PM: CYP2C19*2/*2あるいはCYP2C19*2/*3</p>		投与量	CYP2C19遺伝子型注1)				UM	EM	IM	PM	Cmax (ng/mL)	300mg (1日目)	24±10	32±21	23±11	11±4	75mg (5日目)	12±6	13±7	12±5	4±1	AUC0-Tlast (ng·hr/mL)	300mg (1日目)	33±11	39±24	31±14	14±6	75mg (5日目)	11±5	12±6	10±4	3±1
	投与量	CYP2C19遺伝子型注1)																																			
		UM	EM	IM	PM																																
Cmax (ng/mL)	300mg (1日目)	24±10	32±21	23±11	11±4																																
	75mg (5日目)	12±6	13±7	12±5	4±1																																
AUC0-Tlast (ng·hr/mL)	300mg (1日目)	33±11	39±24	31±14	14±6																																
	75mg (5日目)	11±5	12±6	10±4	3±1																																
15	873332	ワーファリ ン ワーファリ ン ワーファリ ン	ワルファリンカ リウム	血栓症(静脈血栓症、心筋梗 塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、梗塞 に進行する脳血栓症等)の治療及 び予防	<p>【薬物動態】 1. 血中濃度 健康成人男子(CYP2C9*1/*3及び*3/*3遺伝子型を示さない者)に本剤0.5、1又は5を絶食下単回経 口投与した際、投与後0.5~1.0時間で最高血漿中濃度(Cmax)に到達し、60.0~133時間の半減期で消失した。</p>																																
16	87424	イリノテカ ン塩酸塩 カプト点 滴静中 トボテシ ン点滴静中	イリノテカン塩 酸塩水化物	小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮 頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能ま たは再発)、結腸・直腸癌(手術不能 または再発)、乳癌(手術不能ま たは再発)、有棘細胞癌、悪性リンパ 腫(非ホジキンリンパ腫)	<p>【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 10)本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素であるUDP-グルクソン酸転移酵素(UDP- glucuronosyltransferase, UGT)の2つの遺伝子多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)について、いずれかをホモ接 合体(UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/*28)またはいずれもヘテロ接合体(UGT1A1*6/*28)としてもつ 患者では、UGT1A1のグルクソン酸転移能が低下し、SN-38の代謝が遅延することにより、重篤な副作用(特に好 中球減少)発現の可能性が高くなることが報告されているため、十分注意すること。</p>																																

PDR 記載の抜粋

〈例1〉 セレコックス錠 (成分名: セレコキシブ)
アステラス製薬株式会社

CELEBREX - celecoxib capsules
G.D. Searle & Co.
CELEBREX®(celecoxib)Capsules

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.7 Special Populations

Poor Metabolizers of CYP2C9 Substrates: Patients who are known or suspected to be poor CYP2C9 metabolizers based on previous history/experience with other CYP2C9 substrates (such as warfarin, phenytoin) should be administered celecoxib with caution. Consider starting treatment at half the lowest recommended dose in poor metabolizers. Consider using alternative management in JRA patients who are poor metabolizers.

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.8 Poor Metabolizers of CYP2C9 Substrates

Patients who are known or suspected to be poor CYP2C9 metabolizers based on previous history/experience with other CYP2C9 substrates (such as warfarin, phenytoin) should be administered celecoxib with caution. Consider starting treatment at half the lowest recommended dose. Alternative management should be considered in JRA patients identified to be CYP2C9 poor metabolizers.

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

12.3 Pharmacokinetics

CYP2C9 activity is reduced in individuals with genetic polymorphisms that lead to reduced enzyme activity, such as those homozygous for the CYP2C9*2 and CYP2C9*3 polymorphisms. Limited data from 4 published reports that included a total of 8 subjects with the homozygous CYP2C9*3/*3 genotype showed celecoxib systemic levels that were 3- to 7-fold higher in these subjects compared to subjects with CYP2C9*1/*1 or *1/*3 genotypes. The pharmacokinetics of celecoxib have not been evaluated in subjects with other CYP2C9 polymorphisms, such as *2, *5, *6, *9 and *11. It is estimated that the frequency of the homozygous *3/*3 genotype is 0.3% to 1.0% in various ethnic groups.

〈例2〉 ストラテラカプセル (成分名: アトモキセチン塩酸塩)
日本イーライリリー株式会社

STRATTERA - atomoxetine hydrochloride capsule
□*STRATTERA - atomoxetine hydrochloride*
Eli Lilly and Company

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.4 Dosing in Specific Populations

Dosing adjustment for use with a strong CYP2D6 inhibitor or in patients who are known to be CYP2D6 PMs — In children and adolescents up to 70 kg body weight administered strong CYP2D6 inhibitors, e.g., paroxetine, fluoxetine, and quinidine, or in patients who are known to be CYP2D6 PMs, STRATTERA should be initiated at 0.5 mg/kg/day and only increased to the usual target dose of 1.2 mg/kg/day if symptoms fail to improve after 4 weeks and the initial dose is well tolerated.

In children and adolescents over 70 kg body weight and adults administered strong CYP2D6 inhibitors, e.g., paroxetine, fluoxetine, and quinidine, STRATTERA should be initiated at 40 mg/day and only increased to the usual target dose of 80 mg/day if symptoms fail to improve after 4 weeks and the initial dose is well tolerated.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.13 Concomitant Use of Potent CYP2D6 Inhibitors or Use in patients who are known to be CYP2D6 PMs

Atomoxetine is primarily metabolized by the CYP2D6 pathway to 4-hydroxyatomoxetine. Dosage adjustment of STRATTERA may be necessary when coadministered with potent CYP2D6 inhibitors (e.g., paroxetine, fluoxetine, and quinidine) or when administered to CYP2D6 PMs.

7 DRUG INTERACTIONS

7.2 Effect of CYP2D6 Inhibitors on Atomoxetine

In extensive metabolizers (EMs), inhibitors of CYP2D6 (e.g., paroxetine, fluoxetine, and quinidine) increase atomoxetine steady-state plasma concentrations to exposures similar to those observed in poor metabolizers (PMs). In EM individuals treated with paroxetine or fluoxetine, the AUC of atomoxetine is approximately 6- to 8-fold and $C_{ss,max}$ is about 3- to 4-fold greater than atomoxetine alone.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.3 Pharmacokinetics

Metabolism and elimination — Atomoxetine is metabolized primarily through the CYP2D6 enzymatic pathway. People with reduced activity in this pathway (PMs) have higher plasma concentrations of atomoxetine compared with people with normal activity (EMs). For PMs, AUC of atomoxetine is approximately 10-fold and $C_{ss,max}$ is about 5-fold greater than EMs. Laboratory tests are available to identify CYP2D6 PMs. Coadministration of STRATTERA with potent inhibitors of CYP2D6, such as fluoxetine, paroxetine, or quinidine, results in a substantial increase in atomoxetine plasma exposure, and dosing adjustment may be necessary. Atomoxetine did not inhibit or induce the CYP2D6 pathway.

The major oxidative metabolite formed, regardless of CYP2D6 status, is 4-hydroxyatomoxetine, which is glucuronidated. 4-Hydroxyatomoxetine is equipotent to atomoxetine as an inhibitor of the norepinephrine transporter but circulates in plasma at much lower concentrations (1% of atomoxetine concentration in EMs and 0.1% of atomoxetine concentration in PMs). 4-Hydroxyatomoxetine is primarily formed by CYP2D6, but in PMs, 4-hydroxyatomoxetine is formed at a slower rate by several other cytochrome P450 enzymes. N-Desmethylatomoxetine is formed by CYP2C19 and other cytochrome P450 enzymes, but has substantially less pharmacological activity compared with atomoxetine and circulates in plasma at lower concentrations (5% of atomoxetine concentration in EMs and 45% of atomoxetine concentration in PMs).

Mean apparent plasma clearance of atomoxetine after oral administration in adult EMs is 0.35 L/hr/kg and the mean half-life is 5.2 hours. Following oral administration of atomoxetine to PMs, mean apparent plasma clearance is 0.03 L/hr/kg and mean half-life is 21.6 hours. For PMs, AUC of atomoxetine is approximately 10-fold and $C_{ss,max}$ is about 5-fold greater than EMs. The elimination half-life of 4-hydroxyatomoxetine is similar to that of N-desmethylatomoxetine (6 to 8 hours) in EM subjects, while the half-life of N-desmethylatomoxetine is much longer in PM subjects (34 to 40 hours).

〈例3〉 プラビックス錠2 (成分名: クロピドグレル)
サノフィ・アベンティス株式会社

PLAVIX - clopidogrel bisulfate tablets
Bristol-Myers Squibb
PLAVIX(clopidogrel bisulfate)tablets

WARNING: DIMINISHED EFFECTIVENESS IN POOR METABOLIZERS

The effectiveness of Plavix (clopidogrel bisulfate) is dependent on its activation to an active metabolite by the cytochrome P450 (CYP) system, principally CYP2C19 . Plavix at recommended doses forms less of that metabolite and has a smaller effect on platelet function in patients who are CYP2C19 poor metabolizers. Poor metabolizers with acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention treated with Plavix at recommended doses exhibit higher cardiovascular event rates than do patients with normal CYP2C19 function. Tests are available to identify a patient's CYP2C19 genotype; these tests can be used as an aid in determining therapeutic strategy . Consider alternative treatment or treatment strategies in patients identified as CYP2C19 poor metabolizers .

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.3 CYP2C19 Poor Metabolizers

CYP2C19 poor metabolizer status is associated with diminished antiplatelet response to clopidogrel. Although a higher dose regimen in poor metabolizers increases antiplatelet response, an appropriate dose regimen for this patient population has not been established.

2.4 Use with Proton Pump Inhibitors (PPI)

Omeprazole, a moderate CYP2C19 inhibitor, reduces the pharmacological activity of Plavix. Avoid using omeprazole concomitantly or 12 hours apart with Plavix. Consider using another acid-reducing agent with less CYP2C19 inhibitory activity. A higher dose regimen of clopidogrel concomitantly administered with omeprazole increases antiplatelet response; an appropriate dose regimen has not been established .

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Diminished Antiplatelet Activity Due to Impaired CYP2C19 Function

Clopidogrel is a prodrug. Inhibition of platelet aggregation by clopidogrel is due to an active metabolite. The metabolism of clopidogrel to its active metabolite can be impaired by genetic variations in CYP2C19 and by concomitant medications that interfere with CYP2C19. Avoid concomitant use of Plavix and strong or moderate CYP2C19 inhibitors.

Omeprazole, a moderate CYP2C19 inhibitor, has been shown to reduce the pharmacological activity of Plavix if given concomitantly or if given 12 hours apart. Consider using another acid-reducing agent with less CYP2C19 inhibitory activity. Pantoprazole, a weak CYP2C19 inhibitor, had less effect on the pharmacological activity of Plavix than omeprazole.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 CYP2C19 Inhibitors

Clopidogrel is metabolized to its active metabolite in part by CYP2C19. Concomitant use of drugs that inhibit the activity of this enzyme results in reduced plasma concentrations of the active metabolite of clopidogrel and a reduction in platelet inhibition.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.5 Pharmacogenomics

CYP2C19 is involved in the formation of both the active metabolite and the 2-oxo-clopidogrel intermediate metabolite. Clopidogrel active metabolite pharmacokinetics and antiplatelet effects, as measured by ex vivo platelet aggregation assays, differ according to CYP2C19 genotype. Genetic variants of other CYP450 enzymes may also affect the formation of clopidogrel's active metabolite.

The CYP2C19*1 allele corresponds to fully functional metabolism while the CYP2C19*2 and *3 alleles are nonfunctional. CYP2C19*2 and *3 account for the majority of reduced function alleles in white (85%) and Asian (99%) poor metabolizers. Other alleles associated with absent or reduced metabolism are less frequent, and include, but are not limited to, CYP2C19*4, *5, *6, *7, and *8. A patient with poor metabolizer status will possess two loss-of-function alleles as defined above. Published frequencies for poor CYP2C19 metabolizer genotypes are approximately 2% for whites, 4% for blacks and 14% for Chinese. Tests are available to determine a patient's CYP2C19 genotype.

A crossover study in 40 healthy subjects, 10 each in the four CYP2C19 metabolizer groups, evaluated pharmacokinetic and antiplatelet responses using 300 mg followed by 75 mg per day and 600 mg followed by 150 mg per day, each for a total of 5 days. Decreased active metabolite exposure and diminished inhibition of platelet aggregation were observed in the poor metabolizers as compared to the other groups. When poor metabolizers received the 600 mg/150 mg regimen, active metabolite exposure and antiplatelet response were greater than with the 300 mg/75 mg regimen (see Table 4). An appropriate dose regimen for this patient population has not been established in clinical outcome trials.

Table 4: Active Metabolite Pharmacokinetics and Antiplatelet Responses by CYP2C19 Metabolizer Status

	Dose	Ultrarapid (n=10)	Extensive (n=10)	Intermediate (n=10)	Poor (n=10)
C _{max} (ng/mL)	300 mg (24 h)	24 (10)	32 (21)	23 (11)	11 (4)
	600 mg (24 h)	36 (13)	44 (27)	39 (23)	17 (6)
	75 mg (Day 5)	12 (6)	13 (7)	12 (5)	4 (1)
	150 mg (Day 5)	16 (9)	19 (5)	18 (7)	7 (2)
IPA (%)*	300 mg (24 h)	40 (21)	39 (28)	37 (21)	24 (26)
	600 mg (24 h)	51 (28)	49 (23)	56 (22)	32 (25)
	75 mg (Day 5)	56 (13)	58 (19)	60 (18)	37 (23)
	150 mg (Day 5)	68 (18)	73 (9)	74 (14)	61 (14)
VASP-PRI (%)†	300 mg (24 h)	73 (12)	68 (16)	78 (12)	91 (12)
	600 mg (24 h)	51 (20)	48 (20)	56 (26)	85 (14)
	75 mg (Day 5)	40 (9)	39 (14)	50 (16)	83 (13)
	150 mg (Day 5)	20 (10)	24 (10)	29 (11)	61 (18)
Values are mean (SD).					
* Inhibition of platelet aggregation with 5mM ADP; larger value indicates greater platelet inhibition.					
† Vasodilator-stimulated phosphoprotein – platelet reactivity index; smaller value indicates greater platelet inhibition.					

Some published studies suggest that intermediate metabolizers have decreased active metabolite exposure and diminished antiplatelet effects.

The relationship between CYP2C19 genotype and Plavix treatment outcome was evaluated in retrospective analyses of Plavix-treated subjects in CHARISMA (n=2428) and TRITON-TIMI 38 (n=1477), and in several published cohort studies. In TRITON-TIMI 38 and the majority of the cohort studies, the combined group of patients with either intermediate or

poor metabolizer status had a higher rate of cardiovascular events (death, myocardial infarction, and stroke) or stent thrombosis compared to extensive metabolizers. In CHARISMA and one cohort study, the increased event rate was observed only in poor metabolizers.

〈例4〉 アイセントレス錠 (成分名：ラルテグラビルカリウム)
万有製薬株式会社

ISENTRESS

Raltegravir potassium tablet, film coated
Merck Sharp & Dohme Corp.

12.3 Pharmacokinetics

Metabolism and Excretion

The apparent terminal half-life of raltegravir is approximately 9 hours, with a shorter α -phase half-life (~1 hour) accounting for much of the AUC. Following administration of an oral dose of radiolabeled raltegravir, approximately 51 and 32% of the dose was excreted in feces and urine, respectively. In feces, only raltegravir was present, most of which is likely derived from hydrolysis of raltegravir-glucuronide secreted in bile as observed in preclinical species. Two components, namely raltegravir and raltegravir-glucuronide, were detected in urine and accounted for approximately 9 and 23% of the dose, respectively. The major circulating entity was raltegravir and represented approximately 70% of the total radioactivity; the remaining radioactivity in plasma was accounted for by raltegravir-glucuronide. Studies using isoform-selective chemical inhibitors and cDNA-expressed UDP-glucuronosyltransferases (UGT) show that UGT1A1 is the main enzyme responsible for the formation of raltegravir-glucuronide. Thus, the data indicate that the major mechanism of clearance of raltegravir in humans is UGT1A1-mediated glucuronidation.

UGT1A1 Polymorphism

There is no evidence that common UGT1A1 polymorphisms alter raltegravir pharmacokinetics to a clinically meaningful extent. In a comparison of 30 subjects with *28/*28 genotype (associated with reduced activity of UGT1A1) to 27 subjects with wild-type genotype, the geometric mean ratio (90% CI) of AUC was 1.41 (0.96, 2.09).

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

医薬品添付文書中の小児に関する記載内容についての検討 - 現状と対策-

研究分担者 服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科 教授

研究要旨

小児領域における医薬品添付文書の記載内容については実地臨床にそぐわない場合が多々みられるとされている。そこで本研究では、添付文書中の「小児への投与」の項に関して、現状と問題点について検討し、その対策について考察した。

平成 20 年度から 21 年度にかけて、大学病院、都道府県立病院、市立病院、国立高度専門医療センター、独立行政法人国立病院機構等の医師及び薬局薬剤師を対象に医薬品添付文書の問題点および使用状況に関する調査票を送付し、医師 3,148 名、薬局薬剤師 634 名から回答を得た。調査票の集計・解析作業のなかで、「小児への投与」に関する医薬品添付文書の問題点を抽出した。平成 22 年度は、抽出された問題点に対する対応策について、米国の添付文書集(PDR 第 64 版、2010)も参考にしながら、班会議の研究者間で検討・考察した。なお、本調査では、患者個人を特定可能な情報は含まれていないため文書による同意を必要とする研究ではなく、さらに、「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する指針」に従って調査を実施した。

種々の調査項目のうち、医薬品添付文書を活用する理由を尋ねたところ、「高齢者、妊婦、産婦、授乳婦、小児等への安全性や薬用量を調べる時」とした割合は、医師が 61.0%、薬局薬剤師が 75.4%であったが、医薬品添付文書中の「小児への投与」の項に関して、「小児に対する安全性は確立されていない」との画一的な記載が多い、また小児の用法・用量が書かれていないとの意見が多数寄せられた。

添付文書の記載方法の改善策として、1) 「慎重投与」の項と「小児への投与」の項を近づけて記載する、2) これら 2 項の内容ができるだけ重複しないように記載する、3) 「慎重投与」の項に小児と記載し、参照する項目を示したうえで、「小児への投与」の内容を他の項目に振り分ける、4) 米国の添付文書集に準じて、妊産婦、授乳婦、高齢者、小児への適用は、「Use in Specific Population」という項目でまとめるなどの対応策が考えられた。

日本では、小児で使用されている約 75%の医薬品に添付文書上の用法・用量の記載がないとの報告があるが、小児の効能・効果や用法・用量が承認されていない医薬品の添付文書では、「小児に対する安全性は確立されていない」、「小児の使用経験はない」との記載になってしまう。海外小児臨床試験データのうち外挿可能なデータはできるだけ記載するなどの対応策も考えられたが、日本での適応外使用問題の解決に向けて、行政、医療関係者、製薬企業、社会全体の協力が必要不可欠であると考えられた。

キーワード：小児 / 医薬品添付文書 / 適応外使用

A. 研究目的

医薬品添付文書は、法的に遵守すべき情報であり医薬品情報の伝達媒体として重要な位置付けにあることから、その記載要領は臨床に即した内容でなくてはならない。しかし、小児領域における医薬品添付文書の記載内容については実地臨床にそぐわない場合が多々みられるとされている。

そこで本研究では、添付文書中の「小児への投与」の項に関して、現状と問題点について検討し、その対策について考察した。

B. 研究方法

平成 20 年度に、医薬品添付文書の問題点及び使用状況に関する調査票を薬剤師を対象とし病院 940 施設（大学病院、都道府県立病院、市立病院、国立病院機構、国立高度専門医療センター）、薬局 460 施設にて調査した。また、都道府県立病院及び大学病院の勤務医の調査も実施し、341 名から回答を得た。

平成 21 年度には、医師及び薬局薬剤師に対する追加調査の必要性があるとされたため、大学病院、都道府県立病院、市立病院、国立高度専門医療センター、独立行政法人国立病院機構等の医師及び薬局薬剤師を対象に調査を実施し医師から 3,148 名、薬局薬剤師から 634 名の回答を得た。

調査票の集計・解析作業のなかで、「小児への投与」に関する医薬品添付文書の問題点を抽出した。

平成 22 年度は、抽出された問題点に対する対応策について、米国の添付文書集 (PDR 第 64 版、2010) も参考にしながら、班会議の研究者間で検討・考察した。

(倫理面の配慮)

本調査では、患者個人を特定可能な情報は含まれていないため文書による同意を必要とする研究ではなく、さらに、「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に

関する指針」に従って調査を実施した。

C. 研究結果

回答が得られた医師 3148 名の背景は、男女比は、男 88.0%、女 10.4%、不明 1.6% で、年齢は、20 代 4.1%、30 代 21.1%、40 代 34.6%、50 代 31.5%、60 代以上 8.4%、不明 0.3% であった。同様に、回答が得られた薬局薬剤師 634 名の背景は、男女比は、男 35.3%、女 61.0%、不明 3.7% で、年齢は、20 代 15.6%、30 代 25.7%、40 代 23.3%、50 代 24.0%、60 代以上 11.2%、不明 0.2% であった。

医薬品添付文書を活用する理由のなかで、「高齢者、妊婦、産婦、授乳婦、小児等への安全性や薬用量を調べる時」とした割合は、医師が 61.0%、薬局薬剤師が 75.4% であったが、医薬品添付文書中の「小児への投与」の項に関して、「小児に対する安全性は確立されていない」との一律な記載が多い、小児の用法・用量が書かれていないとの意見が多数寄せられた。

添付文書の記載方法の改善策として、1) 「慎重投与」の項と「小児への投与」の項を近づけて記載する、2) これら 2 項の内容ができるだけ重複しないように記載する、3) 「慎重投与」の項に小児と記載し、参照する項目を示したうえで、「小児への投与」の内容を他の項目に振り分ける、4) 米国の添付文章集に準じて、妊産婦、授乳婦、高齢者、小児への適用は、「Use in Specific Population」という項目でまとめるなどの対応策が考えられた。

また小児の効能・効果や用法・用量が承認されていない医薬品の添付文書では、「小児に対する安全性は確立されていない」との画一的な記載となってしまう。海外小児臨床試験データのうち外挿可能なデータはできるだけ記載するなどの対応策も考えられたが、日本での適応外使用問題の解決が急務と考えられた。

D. 考察

薬物療法を適正に行うには、臨床試験で得られる薬物動態、有効性及び安全性、そして用法・用量のデータが必要である。しかし、小児を対象にした臨床試験は実施されず、適正な用法・用量、有効性及び安全性に関する情報がない場合が多い。そのため、医薬品添付文書の使用上の注意に「小児における安全性は確立されていない」、「小児の使用経験はない」といった記載がなされてしまう。

今回の検討より、現在の医薬品添付文書の記載内容では、小児に対してエビデンスに基づく処方や服薬指導を行うことは困難な状況であることが明らかとなった。

実際、日本では、小児で使用されている約 75% の医薬品に添付文書上の用法・用量の記載がないとの報告があるが、承認されている効能・効果あるいは用法・用量以外で医薬品が使用される適応外使用が多いことが問題となっている。

医薬品を適応外使用することは医師の裁量による医療行為であり、法的に問題があるわけではない。しかし、適応外使用により生じた健康被害は、薬物が適正に使用(添付文書に基づいた使用)された状況で生じた健康被害に対し適用される医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構法(医薬品機構法、1979 年法律第 55 号、現医薬品医療機器総合機構法、平成 11 年法律第 103 号)の対象とならない可能性がある。さらに、査定の対象となりうることや、服薬指導にあたる薬剤師にとっても大きな重荷となっているなど、小児における薬剤の適応外使用は重大な問題である。

小児における効能・効果や用法・用量が未確立のままの状況におかれている“治療における孤児 (therapeutic orphan)”からの脱却に向けた取り組みが始まってはいるが、未だ十分な状況では

ない。日本での適応外使用問題の解決に向けて、行政、医療関係者、製薬企業、そして社会全体の協力が必要不可欠であると考えられた。

E. 結論

本研究により、現在の医薬品添付文書の記載内容では、小児に対してエビデンスに基づく処方や服薬指導を行うことは困難な状況であることが明らかとなった。

日本の小児における適応外使用問題の解決に向けて、行政、医療関係者、製薬企業、そして社会全体の協力が必要不可欠である。

F. 健康危害情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

医療用医薬品添付文書における「薬物動態」の項に関する記載要領の検討

研究分担者 遠藤 一司 明治薬科大学医薬品安全管理学 教授
研究協力者 宮沢 伸介 明治薬科大学実務教育部門実務実習 講師
研究協力者 上田 育代 国立がんセンター東病院 薬剤師

研究要旨

医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）における薬物動態の項目に関する新たな記載要領を検討するために、病院薬剤師、薬局薬剤師、医師に対してアンケートを実施した。添付文書 34 項目中、薬物動態の項目が読まれる順位は、病院薬剤師で 19 番目、薬局薬剤師で 21 番目であった。病院・薬局薬剤師からは薬物動態の項目に関し、医薬品間で記載内容が不統一である、記載内容が分かりづらい、記載内容が不足している等が問題点として挙げられた。医師からは、特に肝障害時や腎障害時の投与量などの情報が求められていた。アンケート結果と、米国の Physicians' Desk Reference (PDR) との比較検討等も踏まえて、現在の添付文書の記載要領（平成 9 年薬発第 606 号）の改善点を検討したところ、①記載項目の順番・内容の統一化 ②記載内容の充実化 ③記載内容の簡潔化を図ることが望ましいと考えられた。これにより、医療現場においてより迅速かつ容易に薬物動態に関する必要な情報が抽出できるようになり、添付文書としての本来の機能が十分発揮できるものと考えられた。

キーワード：薬物動態／添付文書／添付文書の記載要領／PK/PD

A. 研究目的

添付文書は、薬事法第 52 条に基づき作成され、法的根拠をもつ医薬品情報源である。従って医療従事者には、添付文書は公正な評価に基づいた情報と認識されていると考えられる。また、添付文書の目的は、医師や薬剤師等の医療従事者に、医薬品の適正使用に必要な情報を提供し、薬物治療を受ける患者の安全を確保することである。記載内容には、効能・効果、用法・用量、副作用等、医薬品の適正使用に必要な情報が記載されているが、全ての医薬品情報が網羅されているわけではない。従って、添付文書が医療現場で有用な情報源として存在し続けるためには、使用者のニーズに応える情報が記載されている必要があると考えられる。

添付文書の記載については「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）により、製薬会社に指導されているが、その後は見直しが図られていない。この通知発出以後 10 年以上が経過するが、この間の医療技術の進歩は著しく、薬物動態の分野を例に挙げても、PK/PD 理論の新たな展開等、一昔前とは大きな変貌を遂げてきている。こうした中、現状の添付文書の記載情報が医療現場のニーズに応えられているかどうかについては、十分に明らかにされていない。

そこで本研究では、新たな添付文書の記載要領の指針作成を目的に、医師、薬剤師に対して薬物動態の項目に関するアンケート調査を実施した。その結果を基に、薬物動態の記載内容等に関する問題点について、海外との比較検討等も含め

て対応策を考えることにした。

B. 研究方法

病院薬剤師、薬局薬剤師、医師に対し医療用医薬品添付文書に関するアンケート調査を実施した。

病院薬剤師については、市立病院 434 施設、都道府県立病院 218 施設、国立病院 146 施設、大学病院 134 施設、国立高度専門医療センター8 施設の 940 施設に 1 施設 2 部ずつの 1,880 部のアンケート用紙を送付し、回答が得られた 1,104 部から調査した。薬局薬剤師については、2008 年には日本薬局薬店名鑑に掲載され都道府県所在地に開局している薬局を掲載順に 10 施設ずつ 388 施設に、2009 年には薬剤師会ホームページより各都道府県 20 施設ずつ 950 施設にそれぞれ 2 部ずつの 2,766 部のアンケート用紙を送付し、回答の得られた 634 部から調査した。薬剤師については、病院薬剤師、薬局薬剤師を合わせて 1,738 部を解析した。医師については、市立病院 431 施設、都道府県立病院 218 施設、国立病院 143 施設、大学病院 128 施設、国立高度専門医療センター7 施設の 927 施設に 1 施設 2 部ずつの 14,350 部とその他の 3 施設で 663 部に送付し回答が得られた 3,148 部を調査した。調査票は、総括研究報告書 1~5 を参照。

(倫理面の配慮)

なお、本調査では、患者個人を特定可能な情報は含まれていないため文書による同意を必要とする研究ではなく、さらに、「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する指針」に従って調査を実施した。

C. 研究結果

アンケートの結果より、薬物動態の項目に関する読む頻度は、病院薬剤師 72.4% (N=1,104) 薬局薬剤師 61.4%

(N=634) であった。医師は 39.0% (N=341) であり、薬剤師に比べて読まれる頻度が低かった (図 1)。調査項目 34 項目中、薬物動態の項目は、病院薬剤師では 19 番目、薬局薬剤師では 21 番目に読まれていた (図 2)。

アンケート調査の回答より、薬剤師 (病院・薬局) から次の 3 点について問題点が指摘された。以下にその問題点と具体的な意見を示す。

- ① 医薬品間で記載項目・内容が統一されていない。
 - ・ 古い薬剤ほど記載がなく、使いにくい。
 - ・ 古くからある医薬品にもデータの報告を義務付けるか、国内データを作るようにしてほしい。
 - ・ 詳しく書きしるしてあるものと、そうでないものとの差が激しいことがある。薬物動態は重要な情報なので、データがないのはおかしい。
 - ・ 後発医薬品の添付文書では、標準製剤との同等性試験のデータが溶出に関する文章のみのものもあり、先発医薬品との情報量は非常に差がある。
 - ・ 添付文書よりもインタビューフォームや適正使用ガイドを参考にしている。添付文書に載せる情報は規制される場合もあると思うが、どこに詳細な情報が書いてあるかの道しるべを示してほしい。
 - ・ 薬剤、メーカー間で記載方法が異なるので統一してほしい。データがない場合にはその旨の記載をしてほしい。
 - ・ 腎機能障害時、肝機能障害時の推奨用量が薬物動態の項にのみ記載あれていることがある。用法・用量の項に記載すると決めてほしい。
 - ・ 尿中排泄率〇%と記載されているが、未変化体なのか代謝物なのか不明瞭な場合がある。尿中未変化体排泄率に統一してほしい。
 - ・ 薬物動態パラメータ (C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、 V_d 、 AUC 、 BA 、非線形・線形の別等)

の表記方法が統一されておらず、医薬品間での比較が難しい。

② 載内容が不足している。

- ・ 薬物動態の吸収、代謝、排泄についての情報が不足している場合がある。

例：食事による吸収率への影響、代謝物の活性の有無、排泄パターン（肝代謝型か腎代謝型か、又はどちらにも当てはまらないのか具体的に割合を記載）、蛋白結合率等。

- ・ 肝代謝酵素（CYP など）やトランスポーターなどの代謝に関する情報があるとよい。また、CYP の寄与が低いものと高いものを区別してほしい。
 - ・ 代謝物の薬効と未変化体の薬効の強さの比較等の情報もあると良いと思う（例：アミオダロン、モルヒネ、オキシコドン等）。
 - ・ 肝機能障害、腎機能障害の程度によって投与量の設定を明確にしてほしい。
 - ・ 高齢者に投与する場合に参考となる具体的なデータを示してほしい。
 - ・ 簡易懸濁法を用いた時の溶出試験や血中濃度のデータがほしい。
- 一方、医師からの問題点は、次のとおり。
- ・ もっと簡明に大きな字で分かりやすく記載してほしい。
 - ・ 腎機能、肝機能障害時の用法について具体的に書いてほしい。
 - ・ PK/PD の細かな情報がない。
 - ・ クレアチニン・クリアランス別の薬効を載せてほしい。
 - ・ 動物実験結果は不要である。

③ 記載内容が分かりづらい

- ・ 文字の羅列であることが多いので、もっと見やすい標記にしてほしい。
- ・ グラフや表を作成し、簡潔で見やすい標記にしてほしい。
- ・ トップに表形式のパラメータの表を配置し、尿中排泄率、AUC、分布容積、消失速度、半減期、吸収率、組織分布を表にする。

- ・ 要約や考察を記載してほしい。
- ・ 薬物動態と作用時間の異なる薬剤（ペルジピンなど）はもう少し分かりやすく記載してほしい。

D. 考察

薬剤師と医師に共通した意見として、記載内容の工夫と記載内容の充実を望んでいることが示唆された。

現在の添付文書の記載要領（平成9年薬発第606号）によると、薬物動態の項目には、以下の内容が記されている。

- ・ ヒトでの吸収、分布、代謝及び排泄に関するデータを記載すること。
- ・ ヒトでの吸収、分布、代謝及び排泄に関するデータが得られないものについては、これを補足するために本項に動物実験の結果を記載すること。
- ・ データの根拠がある場合には、腎機能、肝機能等の程度に応じた投与量、投与間隔の解説を記載し、慎重投与等の対象患者の記載の後に「薬物動態の項参照」と記載すること。

この記載要領通知が発出された平成9年前後は、EBMの概念が重要視され、記載要領もその影響を強く受けていると示唆された。事実、米国のPDRのPharmacokineticsには、Absorption and Distribution, Metabolism and Excretion, Special Populations, Drug Interactions について、evidenceに基づいたデータが記載されているが、これは先に述べた本邦の記載要領の内容とほぼ類似していることから推察できる。

しかし、本邦の記載要領がPDRに類似した内容にも関わらず、今回のアンケート結果では様々なご意見が寄せられたので、同種同効薬における添付文書の新旧比較を試みた（表1）。何れの添付文書においても、その記載内容は記載要領には準じているものの、同種同効薬にも関わらずメーカー間における、記載項目やその順番、内容が不統一であった。これ

は、今回のアンケート調査の結果と一致している。

薬剤師や医師にとって薬物動態のパラメータは非常に有効なデータである。しかし、いくら有効であったとしても、医療現場において、治療薬の選択において薬剤間のパラメータ比較等が短時間で容易に行われ、活用されなければ、添付文書としてその機能を十分に発揮したことにはならない。添付文書の記載要領は確かにエビデンスが重要視され、平成9年以前の記載内容からすれば改善されているが、その記載項目・内容の統一性、簡潔性等については明記されておらず、改善の余地があると考えられた。

そこで、アンケート結果や海外との比較等から、①記載項目の順番・内容の統一化②記載内容の充実化③記載内容の簡潔化を図ることが必要であると考えられた。具体的には、①、②に関しては、医薬品、メーカー間で記載項目の順番、内容を統一し記載内容を充実させることで、薬物相互作用の予測等に活用でき、医薬品間での比較も、迅速かつ容易に行うことが可能になると考える。特に、臓器障害時や高齢者に対して医薬品の投与設計を考える際に、PK/PDを考慮する重要な情報となると考える。③に関しては、グラフや表の活用、要約や考察を提示することで、簡潔で見やすくすることが可能となり、医療現場においても、短時間で必要な情報を抽出できると考えられた(表2~4)。

以上のような改善を図ることで、医療従事者に対して、薬物動態に関するより有用な情報を提供が可能であると考えられた。そして、医療現場における添付文書の活用頻度も上昇し、添付文書として本来の機能が発揮できるものと考えられた。

F. 健康危害情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

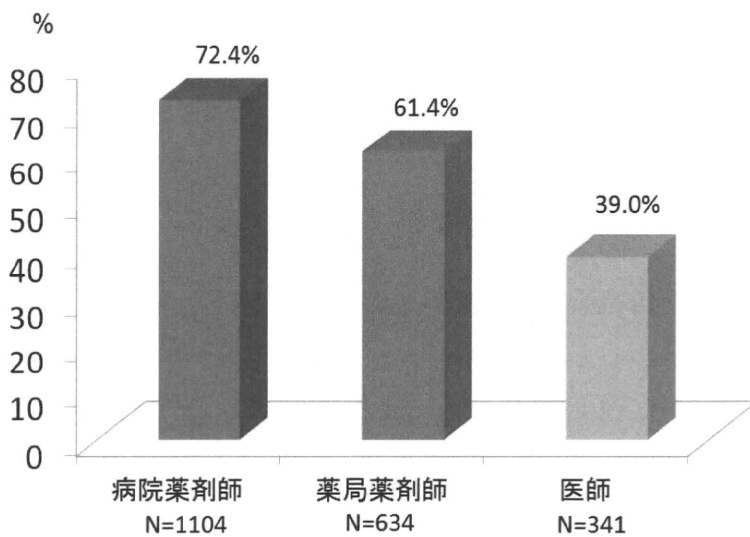


図1. 添付文書における薬物動態の項目を読む頻度比較 (よく読む+時に読む)

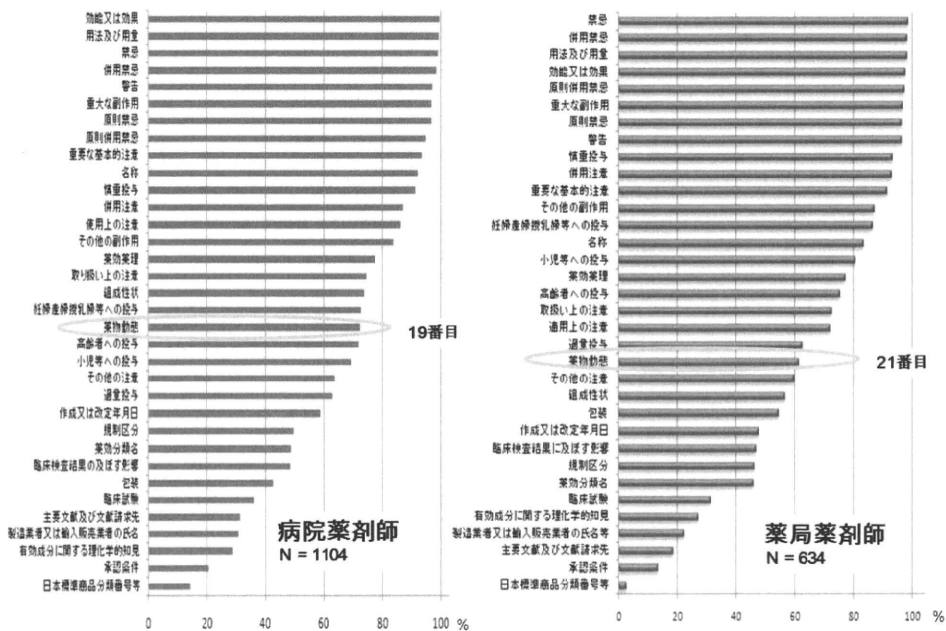


図2. 添付文書における各項目の普段読む頻度比較 (よく読む+時に読む)

表 1. 各薬剤における添付文書の記載項目比較 (例 1～例 2)

例 1) テオフィリン徐放性製剤

A錠 改定: 2009年6月改定(第12版)	B錠 改定: 2009年10月改定(第16版)D5
1. 血中濃度 2. 食事効果 3. 吸収・代謝・排泄	1. 吸収 2. 代謝 3. 排泄 <参考>

例 2) 経口抗悪性腫瘍剤

C錠 改定: 2010年11月改定(第11版)	D錠 改定: 2010年10月改定(第8版)
1. 吸収 (1) A法で投与した場合の血中濃度 (2) B法で投与した場合の血中濃度 (3) 腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態(外国人における成績) 2. 分布(参考: 動物実験の結果) (1) 組織内移行性 (2) 腫瘍選択的5-FUの生成 3. 代謝 4. 排泄(外国人における成績) 5. 相互作用 (1) フルファリン (外国人における成績) (2) 制酸剤との相互作用 (外国人における成績)	1. 血中濃度 (1) 日本人固形癌患者に本剤400mgを単回投与した際の血漿中濃度 (2) 日本人固形癌患者に本剤400mgを1日2回反復投与した際の血漿中濃度 2. 食事の影響 3. 腎機能障害を伴う被験者における薬物動態(外国人における成績) 4. 肝機能障害を伴う固形癌患者における薬物動態 5. 代謝 6. 排泄 7. 薬物間相互作用 (in Vitro試験及び外国人における成績) 8. 蛋白結合 9. QT延長に対する影響(外国人における成績)

表 2. 改善内容、具体的対策とその効果

改善内容	具体的対策	効果
記載項目の順番・内容の統一化	医薬品、メーカー間で記載項目、順番内容を統一	医薬品間の相互作用の予測・活用・比較が可能
記載内容の充実化	記載内容の見直し	
記載内容の簡潔化	グラフや表の活用 要約や考察を提示	短時間で必要な情報が抽出可

表 3. 改善事例 1

記載項目の順番・内容の統一化を図る

1. 吸収	投与条件(投与量、投与法等を記載) 血中濃度推移(グラフ等使用) 各種パラメータ(表等使用) その他(食事の影響等)
2. 分布	ヒトのデータ パラメータの表記・内容等を統一化 例)分布容積: Vd 尿中未変化体排泄率: Ae%等
3. 代謝	
4. 排泄	
5. 蛋白結合率	
6. 小児、高齢者、妊婦、病態下等における薬物動態	
7. 薬物間相互作用	
8. その他(有効血中濃度 等)	

表 4. 改善事例 2

表 1 中の D 錠を改善案 (表 3) に沿って項目順を改善した例

現在の記載 <small>改定: 2010年10月改定(第8版)</small>	改善案
1. 血中濃度 (1) 日本人固形癌患者に本剤400mgを単回投与した際の血漿中濃度 (2) 日本人固形癌患者に本剤400mgを1日2回反復投与した際の血漿中濃度	1. 吸収 血中濃度推移 (1) 日本人固形癌患者に本剤400mgを単回投与した際の血漿中濃度 (2) 日本人固形癌患者に本剤400mgを1日2回反復投与した際の血漿中濃度 (3) 食事の影響
2. 食事の影響	2. 分布
3. 腎機能障害を伴う被験者における薬物動態(外国人における成績)	3. 代謝
4. 肝機能障害を伴う固形癌患者における薬物動態	4. 排泄
5. 代謝	4. 蛋白結合
6. 排泄	5. 病態下における薬物動態 (1) 腎機能障害を伴う被験者(外国人における成績) (2) 肝機能障害を伴う固形癌患者
7. 薬物間相互作用 (in Vitro試験及び外国人における成績)	7. 薬物間相互作用 (in Vitro試験及び外国人における成績)
8. 蛋白結合	8. その他 (1) QT延長に対する影響(外国人における成績)
9. QT延長に対する影響(外国人における成績)	

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

医療用医薬品の添付文書における相互作用に関する記載内容の検討
(記載の必要性、記載表現等に関して)

研究分担者 後藤 一美 聖路加国際病院薬剤部・薬剤部長

研究要旨

医薬品添付文書は、医薬品の使用にあたり法的に遵守すべき事項を伝達する媒体として重要な位置づけにあることから、その記載要領は臨床に即したものでなくてはならない。しかし、その記載ルールに関しても医療の進歩やIT技術の進歩と導入により、また患者意識の変化などにより現状に即していない場合が存在する。したがって、医薬品の添付文書を使用する医師や薬剤師等が使用しやすい記載項目、記載順序等のルールについて再度、評価・検討する必要がある。

本研究は平成20年度からの3年計画にて上記目的に沿った研究プロトコールの中で、平成20年度に実施した調査票の集計・解析を行い、現在使用されている医薬品添付文書の使用状況や問題点に関してその原因と対策を検討した上で、平成21年度は新たに医師及び薬局薬剤師に対する追加調査を実施し、特に医薬品の相互作用の記載事項についてその基本的な評価と検討を行った。

平成22年度はこれまでの検討結果を踏襲し、実際の添付文書としてタダラフィル(アドシルカ錠[®]、シアリス錠[®])、リファンピシン(リファンジン[®]カプセル)を例に、相互作用の記載事項についてその問題点と具体的改善策を検討した。

○平成20年度

医薬品添付文書の問題点及び使用状況に関する薬剤師を対象とした調査を病院940施設(大学病院、都道府県立病院、市立病院、国立病院機構、国立高度専門医療センター)、薬局460施設にて実施した。また、都道府県立病院及び大学病院の勤務医の調査も実施し、341名から回答を得た。

○平成21年度

- ・ 医師及び薬局薬剤師に対する追加調査の必要性があるとされたため、大学病院、都道府県立病院、市立病院、国立高度専門医療センター、独立行政法人国立病院機構等の医師及び薬局薬剤師を対象に調査を実施し医師から約3,148名、薬局薬剤師から約634名の回答を得た。
- ・ 平成20・21年度の調査票の集計・解析結果を基に、現在使用されている医薬品添付文書の使用状況や問題点に関しその原因と対応策について検討を行った。

キーワード：添付文書／相互作用／情報提供