

A. 研究目的

近年の医療の進歩に伴い、治療効果の高い新規医薬品の開発や、新しい治療方法の開発などの進展がみられる一方で、高齢化社会による他科受診の増加などにより、医薬品の副作用、禁忌、相互作用などについて一層の注意が必要となっている。現在の医薬品添付文書の記載要領は、平成9年に厚生省から定められ、10年余りが経過している。医療現場において医薬品添付文書は、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極め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、臨床において必要とされる医薬品情報に関して、医薬品添付文書から得ることができる情報には限りがあり、その記載ルールについても現状に即さないケースが存在する。従って、医薬品添付文書を使用する医師や薬剤師、看護師、医薬品製造業者等それぞれが使用しやすい記載項目、記載順序などのルールについて再度、評価・検討する必要がある。

本研究では、薬系大学教員、臨床医、薬剤師、製薬業界などを構成メンバーとした研究協力者のもと、以下の点について調査検討を実施し、全国の病院・薬局などの医療機関を対象に、新たな医薬品添付文書の記載要領及び新医薬品添付文書モデルを提示し、最終的な指針作成を目指す。

- 全国の病院・薬局等の医療機関を対象に、医薬品添付文書記載要領の抱える問題点に関して調査する。
- 全国の病院・薬局等の医療機関を対象

に、医薬品添付文書がどのように使われているか、その使用状況に関し検討を加える。

- 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を検討する。
- 上記の解析結果をふまえて医薬品添付文書の記載内容及び記載方法に関して相互作用の項目を中心に検討する。

B. 研究方法

平成20年度

薬系大学教員、臨床医、薬剤師等の協力を得、医薬品添付文書記載要領の抱える問題点及びその使用状況に関する調査票を作成し、薬剤師（1施設2名）を対象として病院940施設（全国の大学病院134施設、都道府県立病院218施設、市立病院434施設、国立病院機構146施設、国立高度専門医療センター8施設）、薬局460施設（各都道府県10施設づつ無作為抽出）へ送付した。また、薬剤師の回答が得られた都道府県立病院及び大学病院を対象に病院勤務医（1施設3名）に対する調査も実施し、341名から回答が得られた。

平成21年度は薬系大学教員、臨床医、薬剤師等の分担研究者の協力を得以下の内容の研究を実施した。

平成20年度の調査に対する追加調査として、医師では、大学病院（128施設）、都道府県立病院（218施設）、市立病院（431施設）、独立行政法人国立病院機構（143施設）、国立高度専門医療センター（7施設）の各診療科の勤務医を対象に実施した。さらに、各都道府県の人口の多い都市第1,2位の医師会ホームページに掲載され

ている各 10 施設を抽出し 940 施設の開業医を対象に調査を実施した。

また、各都道府県の薬剤師会ホームページに掲載されている薬局 20 施設を抽出し、950 施設の薬局薬剤師（1 施設 2 名）に対する調査を実施した。平成 20 年度の調査結果とあわせ、医師では約 3,148 名、薬局薬剤師では、約 634 名から回答が得られた。

平成 20 年度、平成 21 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応策を検討した。

平成 20 年、21 年に実施したアンケートの結果から相互作用の記載事項については、以下のような問題点（要望）が指摘された。

【併用禁忌について】

- A の添付文書記載には、B は併用禁忌であるが、B の添付文書には A の併用禁忌の記載がない場合がある。（病院薬剤師、薬局薬剤師）
- 併用禁忌薬の表示は、成分名に加え商品名も併記して欲しい（病院薬剤師・薬局薬剤師）
- 理由や臨床上的具体的な影響について記載がほしい（病院薬剤師）

【併用注意について】

- A の添付文書記載には、B は併用注意であるが、B の添付文書には A の併用注意の記載がない場合がある。（病院薬剤師、薬局薬剤師）
- 併用による作用減弱、増強の具体的な割合を併記する（病院薬剤師）
- 投与間隔の具体的な数字「○時間、○日間」等を記載する（病院薬剤師）

- 食物やサプリメント等との併用注意についても詳しく記載があると良い（薬局薬剤師）

平成 22 年度は、上記の結果をふまえて医薬品添付文書における記載内容及び記載方法に関して相互作用の記載をタダラフィル（アドシルカ錠[®]、シアリス錠[®]）ならびにリファンピシン（リファンジン[®]カプセル）を例に、その問題点と具体的記載内容を検討した。

（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

平成 20 年、21 年度のアンケート結果から実際の添付文書について調査し、タダラフィル（アドシルカ[®]錠、シアリス[®]錠）とリファンピシン（リファジン[®]カプセル）における相互作用についての記載事項を例に比較検討した。

結果、図 1 に示すように併用禁忌の項においてアドシルカ[®]錠には薬剤名としてリファンピシンが記載されているが、シアリス[®]錠にはその記載がなく、図 3 に示すように併用注意として記載されている。

また、その機序・危険因子の記載においてもアドシルカ[®]錠では「本剤の効果が減弱するおそれがある。」より明確な表現になっていた。

一方、リファンピシン（リファジン[®]カプセル）における記載事項は、図 4、5 に

示すように併用禁忌（アドシルカ[®]錠）、併用注意（シアリス[®]錠）の両方に記載があった。

D. 考察

- ・ より臨床現場での添付文書を有効利用するためには、以下に示すような「相互作用の記載における基本ルール」（表1）
- ・ 併用禁忌（併用注意）の記載をA B同一とする
- ・ 医薬品名の表示を統一する
例 成分名（商品名）
- ・ 臨床症状・措置方法は出来るだけ具体的に記載する
- ・ 機序・危険因子は、出来るだけ代謝や排泄などに及ぼす影響を明確に記載し、その影響度をAUC及びC_{max}などの薬物動態学的な数値の増減（%）で表示する

を基に、図 6,7 に示すように医薬品相互作用の記載については医薬品相互において記載事項を出来るだけ統一的にすることが重要であり、欠落した情報による判断は相互作用による患者への不利益回避を見逃す大きな誘因となり得る。

加えて、的確な治療処置の対応を可能とするためには、その相互作用の臨床上的影響の程度についても薬物動態学的な影響を出来るだけ数値化し明示するものとすべきである。

また、近年の健康志向によるサプリメントの普及や民間療法の進展などを鑑みた場合、より安全な薬物治療の推進と注意喚起の意味から食物やサプリメントとの相互作用についてもできるだけ情報を収集し記載する必要があることが示唆される。

E. 結論

医薬品添付文書における相互作用の記載において、これまでも上記統一の点について継続的な取り組みが行われてき

ていると思われるが、実態として不十分な状況にあると思われる。

したがって、病院薬剤師、薬局薬剤師からの改善の要望も多くあるように、それぞれの相互作用に関連する医薬品において、その記載内容が統一されていることが医薬品の適正使用の推進において非常に重要である。

また、相互作用の記載事項を実際の処方設計に利用するためには、その相互作用による薬物動態学的パラメーターの変動などを出来るだけ明示することで、処方設計に反映される機会が増加し、より患者本位の医薬品添付文書となりその有用性も高まるものと考ええる。

よって、添付文書の相互作用の記載についてはさらに一元的管理を推進し、適時に添付文書改訂が実施される必要があり、改訂期限や不履行、遅延に対した強制力のある制度への改革も併せて検討実施する必要があると考える。

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

図1

タダラフィル(アドシルカ[®]錠)添付文書の記載

発売元: 日本新薬 製造販売元: 日本イーライリリー

併用禁忌(併用しないこと)

3. 薬剤名等

CYP3A4を強く誘導する薬剤

(リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール)

臨床症状・措置方法

リファンピシン(600mg/日)との併用により、本剤(10mg)の **AUC及びCmaxがそれぞれ88%及び46%低下する**との報告がある5)。

機序・危険因子

CYP3A4誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下し、**本剤の効果が減弱するおそれがある。**

PMDAホームページ医療用医薬品添付文書情報より抜粋

図2

タダラフィル(シアリス[®]錠)添付文書の記載

発売元: 日本新薬 製造販売元: 日本イーライリリー

併用禁忌(併用しないこと)

1. 薬剤名等

硝酸剤及びNO供与剤

(ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等)

臨床症状・措置方法

併用により、降圧作用を増強するとの報告がある1)~3)。

機序・危険因子

NOはCGMPの産生を刺激し、一方、本剤はCGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりCGMPの増大を介するNOの降圧作用が増強する。

PMDAホームページ医療用医薬品添付文書情報より抜粋

図3

タダラフィ(ルシアリス®錠)添付文書の記載

発売元: 日本新薬 製造販売元: 日本イーライリリー

併用注意(併用に注意すること)

3. 薬剤名等

CYP3A4誘導剤

(リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール等)

臨床症状・措置方法

リファンピシンとの併用により、本剤のAUC及びCmaxがそれぞれ88%及び46%低下するとの報告がある5)。

機序・危険因子

CYP3A4誘導によるクリアランスの増加。

PMDAホームページ医療用医薬品添付文書情報より抜粋

図4

リファンピシン(リファジン®カプセル)添付文書の記載

製造販売元: 第一三共

併用禁忌(併用しないこと)

5. 薬剤名等

**タダラフィル

アドシルカ

臨床症状・措置方法

タダラフィルの作用が減弱するおそれがある。

機序・危険因子

本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、本剤(600mg/日)の併用で、タダラフィル(10mg)のCmax及びAUCをそれぞれ46%及び88%低下させると考えられている。

PMDAホームページ医療用医薬品添付文書情報より抜粋

リファンピシン(リファジン®カプセル)添付文書の記載
製造販売元: 第一三共

併用注意(併用に注意すること)

7. 薬剤名等

- ・ホスホジエステラーゼ5阻害剤
シルденаフィルクエン酸塩、バルденаフィル塩酸塩水和物、タダラフィル(シアリス)
- ・ボセンタン水和物
- ・コハク酸ソリフェナシン

臨床症状・措置方法

これらの薬剤の作用が減弱することがある。

機序・危険因子

本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させると考えられている。

PMDAホームページ医療用医薬品添付文書情報より抜粋

表1

相互作用の記載における基本ルール

- ・ 併用禁忌(併用注意)の記載をAB同一とする
- ・ 医薬品名の表示を統一する
例 成分名(商品名)
- ・ 臨床症状・措置方法は出来るだけ具体的に記載する
- ・ 機序・危険因子は、出来るだけ代謝や排泄などに及ぼす影響を明確に記載し、その影響度をAUC及びCmaxなどの増減(%)で表示する

図6

【推奨案】(3者統一)
リファンピシン(リファジン® カプセル)

併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等

タダラフィル(アドシルカ・シアリス)

臨床症状・措置方法

CYP3A4誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。

機序・危険因子

本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、本剤(600mg/日)の併用で、タダラフィル(10mg)のCmax及びAUCをそれぞれ46%及び88%低下させると考えられている。

図7

【推奨案】(3者統一)
タダラフィル(アドシルカ® 錠・シアリス® 錠)

併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等

リファンピシン(リファジン)

臨床症状・措置方法

CYP3A4誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。

機序・危険因子

本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、本剤(600mg/日)の併用で、タダラフィル(10mg)のCmax及びAUCをそれぞれ46%及び88%低下させると考えられている。

