

乳汁中へ移行することが報告されている。]

5. 小児等への投与

小児において錐体外路症状、意識障害、痙攣が発現することがあるため、特に1才以下の乳児には用量に注意し、3才以下の乳幼児には7日以上での連用を避けること。

また、脱水状態、発熱時等では特に投与後の患者の状態に注意すること。

X【重要な基本的注意】

1. 本剤の投与により、間脳の内分泌機能調節異常、錐体外路症状等の副作用があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、有効性と安全性を十分考慮のうえ使用すること。
2. 眠気、めまい・ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に注意させること。

XI【相互作用】

本剤は主としてCYP3A4により代謝される。

1. 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノチアジン系精神神経用剤 プロクロルペラジン、クロルプロマジン、チエチルペラジン等 ブチロフェノン系製剤 ハロペリドール等 ラウオルフィアルカロイド製剤 レセルピン等	内分泌機能調節異常又は錐体外路症状が発現しやすくなる。	フェノチアジン系精神神経用剤、ブチロフェノン系製剤は中枢性の抗ドパミン作用を有し、ラウオルフィアルカロイド製剤は中枢でカテコールアミンを枯渇させる。一方、本剤は血液-脳関門を通過しにくい強い抗ドパミン作用を有する。[「薬物動態」の項参照]
(中略)		
制酸剤 H2受容体拮抗剤 シメチジン、ラニチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、両剤の投与時間を考慮する。	胃内pHの上昇により、本剤の消化管吸収が阻害される。

XII【副作用】

1. 重大な副作用

下記のような重大な副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- (1) **ショック、アナフィラキシー様症状**（発疹、発赤、呼吸困難、顔面浮腫、口唇浮腫等）（頻度不明）
- (2) **後屈頸、眼球側方発作、上肢の伸展、振戦、筋硬直等の錐体外路症状**（0.03%）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。なお、これらの症状が強い場合には、抗パーキンソン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- (3) **意識障害、痙攣**（頻度不明）
- (4) **AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸**（頻度不明）
- (5) **間質性肺疾患**（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が急激にあらわれた場合には投与を中止し、胸部 X 線等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。
- (6) **心不全**（0.5%未満）
- (7) **肺炎、敗血症等の重度の感染症**（0.5～10%未満）

2. その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓		肝機能異常 [AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ビリルビン、A1-P、LDH 上昇等]	
内分泌		女性化乳房 、プロラクチン上昇、乳汁分泌、乳房膨満感、月経異常	
消化器	下痢	便秘、腹痛、腹部圧迫感、口渇、胸やけ、悪心、嘔吐、腹部膨満感	腹部不快感、腹鳴、腸痙攣
循環器		心悸亢進	
皮膚		蕁麻疹、発疹、そう痒	
その他		口内のあれ、発汗、眠気、動揺感、めまい・ふらつき	

XIII【臨床検査結果に及ぼす影響】

設定なし

XIV【過量投与】

中毒症状：錐体外路症状、めまい、見当識障害が起こるおそれがある（特に小児では起きやすい）。

モニタリング項目：該当資料なし

拮抗薬：該当資料なし

処置方法：

過量服用時には活性炭投与等適切な処置を行い、一般的な支持・対症療法を実施する。

錐体外路症状に対しては抗パーキンソン剤を投与するなど適切な処置を行う。

透析の有効性：該当資料なし

報告症例：なし

XV【適用上の注意】

薬剤交付時の注意：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

薬剤投与時の注意：

本剤は舌の上へのせ、唾液を浸潤させて、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

XVI【その他の注意】

外国において本剤による重篤な心室性不整脈及び突然死が報告されている。特に高用量を投与している患者又は高齢の患者で、これらのリスクが増加したとの報告がある。

XVII【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人に△△△OD錠10（水なしで服用、水で服用）又は△△△錠10（水で服用）を絶食下单回経口投与した場合の血漿中□□□濃度は以下のとおりであった。△△△OD錠10は水なしで服用又は水で服用した場合のいずれにおいても、△△△錠10（水で服用）と生物学的に同等であることが確認された。血漿中□□□濃度はLC/MS/MS法により測定した。

（以下略）

2. 分布

（以下略）

3. 代謝・排泄（参考：ベルギーでの*in vitro*試験データ及び試験成績）^{3) 4)}

（以下略）

XVIII【臨床成績】

国内120施設で総計931例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

〈成人〉^{5) ~7)}

1. 消化器系疾患に伴う不定愁訴

国内91施設で総計695例について実施された経口剤（普通錠）の臨床試験（二重盲検比較試験を含む）で慢性胃炎67.4%（277/411）、胃下垂症74.2%（23/31）、胃切除後症候群では85.7%（6/7）の有効率を示した。

2. 薬剤投与時に伴う不定愁訴

○抗悪性腫瘍剤投与時

国内49施設で総計390例について実施された経口剤（普通錠）

の臨床試験で55.4%（216/390）の有効率を示した。

○レボドパ製剤投与時

国内29施設で総計238例について実施された経口剤（普通錠）の臨床試験で89.1%（212/238）の有効率を示した。

〈小児〉^{8) 9)}

国内29施設で総計236例について実施された経口剤（普通錠、ドライシロップ）の臨床試験における消化器系不定愁訴に対する有効率は、周期性嘔吐症83.1%（49/59）、上気道感染症89.7%（52/58）、抗悪性腫瘍剤投与時61.5%（8/13）であった。

（承認時：2011年7月）

XIX【薬効薬理】

上部消化管並びにCTZに作用し、抗ドパミン作用により薬効を発現する。なお、生化学的実験等により血液-脳関門を通過しにくいことが確かめられている。

1. 消化管運動に及ぼす作用

1) 胃運動促進作用¹⁰⁾

収縮頻度やトーンに影響を及ぼさず、胃の律動的な収縮力を長時間（約2時間）増大する。（イヌ）

2) 胃・十二指腸協調運動促進作用¹¹⁾

胃の自動運動を増大させると同時に、胃前庭部-十二指腸協調運動を著明に促進する。（モルモット摘出胃）

3) 胃排出能の正常化作用^{12) 13)}

各種上部消化管疾患患者を対象とした試験で、胃排出能遅延例（胃潰瘍症例を含む）に対しては促進的に、逆に充進例に対しては抑制的に作用し、障害されている胃排出能を正常化することが認められている。

4) 下部食道括約部圧（LESP）の上昇作用^{14) 15)}

本剤のLESP上昇作用はガストリンやコリン作動性薬剤に比べて長時間持続する。（イヌ、ヒト）

2. 選択的な制吐作用^{16) ~18)}

第4脳室底に位置するCTZ（化学受容器引き金帯）の刺激を介して誘発される各種薬物（アポモルフィン、レボドパ、モルヒネ等）による嘔吐を低用量で抑制する（イヌ）。なお、条件回避反応等の中枢神経系に対する作用のED₅₀と制吐作用のED₅₀の間には極めて大きな分離が認められ、選択的な制吐作用を示す。

XX【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：

化学名：

分子式：

化学構造式：

性状：

溶解性：

融点：

分配係数：

XXI【取扱い上の注意】

本剤の錠剤表面に斑点が認められることがありますが、これは使用色素によるものであり、品質に影響はありません。

XXII【包装】

△△△OD錠5：[PTP] 100錠（10錠×10）、1000錠（10錠×100）

△△△OD錠10：[PTP] 100錠（10錠×10）、1000錠（10錠×100）

XXIII【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1) 社内資料：□□□の代謝について

（以下略）

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

（社名等）

（部署名等）

（住所）

（電話番号・FAX番号等）

XXIV【製造販売業者の氏名又は名称及び住所】

1. 製造販売業者の氏名又は名称、住所

〇〇〇株式会社

〒XXX-XXXX

.....

2. 販売業者の氏名または名称

△△△株式会社

〒XXX-XXXX

.....

XXV【保険給付上の注意】

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第〇号（平成〇年〇月〇日付）に基づき、平成26年〇月〇日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

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
「医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究」
総合報告書
分担研究報告書

医薬品添付文書における使用上の注意の記載要領に関する研究
～「臨床検査結果に及ぼす影響」、「過量投与」、「臨床成績」、「その他の注意」～

分担研究者：村山純一郎 昭和大学病院 薬剤部長
研究協力者：安原 一 昭和大学医学振興財団
岩瀬万里子 昭和大学医学部薬理学臨床薬理部門
川上明三 昭和大学病院 薬剤部 主任

研究要旨

平成 23 年度より「医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究」を担う佐藤班が編成され、各項目の記載方法の内容の検討が開始された。本研究では、「臨床検査結果に及ぼす影響」、「過量投与」、「臨床成績」、「その他の注意」の 4 項目を分担し、最終的な添付文書の記載要領改定案を作成した。

「臨床検査結果に及ぼす影響」、「過量投与」、「臨床成績」、「その他の注意」について、必要な情報にアクセスしやすくするために記載要領の変更を考えた。1. 「臨床検査結果に及ぼす影響」、「過量投与」に関しては、具体的な項目を立て、簡条書きとする、2. 「臨床成績」には有効率（有効例数/有効性評価対象症例数）を記載し、客観的に実施した使用成績調査等の市販後調査の成績も記載することができる、3. 「その他の注意」に記載する情報の例えに、「海外における臨床結果・報告」「同効薬（類薬）における情報」「適応外使用における安全性情報」を加えるが、誤って適応外使用されることのないよう記載には十分に注意することを明記する、こととした。

また、必要な情報を迅速かつ正確に読み取ることができるよう、すべての項目に番号を付与し、該当データがない場合は「該当資料なし」と記載することを添付文書全体のルールとして、提案する。

A 研究目的

平成 20 年度から平成 22 年度に行なわれた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「医療用医薬品の添付文書の在り方及び記載要領に関する研究」において、使用上の注意に記載された各項目の内容の見直しが求められたことから、平成 23 年度より

同研究事業において「医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究」を担う佐藤班が編成され、各項目の記載方法の内容の検討が開始された。

本研究では、使用上の注意のうち「臨床検査結果に及ぼす影響」、「過量投与」、「臨床成績」、「その他の注意」の記載要領改定案を作成した。また、添付文書全体をとおして、医療従事者が迅速に情報にアクセスできるルールを検討した。

B. 研究方法

研究初年度は、添付文書の使用上の注意における「臨床検査結果に及ぼす影響」、「過量投与」、「臨床成績」、「その他の注意」の記載状況を調査するとともに、これらの項目の活用状況を確認するために医師・薬剤師へのアンケート調査を行った。

研究2年度は、内用薬、外用薬、注射薬の各剤形からそれぞれ3薬効ずつ選び、合計9つの添付文書モデル(案)を作成した。

研究3年度は、新しい添付文書(案)に関する医療関係者へのアンケート調査結果及び製薬企業の意見をもとに、各項目の整合性を図るとともに、全体的な妥当性を検討し「臨床検査結果に及ぼす影響」、「過量投与」、「臨床成績」、「その他の注意」についての最終的な添付文書記載要領改訂案を作成した。新規提案事項については下線を付した。

C 研究結果

1. 臨床検査結果に及ぼす影響

アンケート調査にて、本項目の活用度は

医師50%、薬剤師62%だった。活用していない理由は医師、薬剤師ともに「項目を知らなかった」および「活用する機会がない」が多かった。また、添付文書記載項目の実態調査における記載割合は7%であった。

＜添付文書記載要領に関する改定案＞

(1)項目を立て、簡条書きとする。

(2)具体的に記載する。

現行	改定案
<p>医薬品を使用することによって、臨床検査値が見かけ上変動し、しかも明らかに器質障害又は機能障害と結びつかない場合に記載すること。(器質障害又は機能障害との関係が否定できない場合には、「副作用」の項に記載すること。)</p>	<p>(一) 医薬品を使用することによって、臨床検査値が見かけ上変動し、しかも明らかに器質障害又は機能障害と結びつかない場合に記載すること。(器質障害又は機能障害との関係が否定できない場合には、「副作用」の項に記載すること。)</p> <p>(二) 「条件」・「影響」・「理由」などの適切な項目を付与し、簡条書きで具体的に記載すること。</p>

2. 過量投与

アンケート調査にて、本項目の活用度は医師57%、薬剤師82%であった。活用していない理由は、医師・薬剤師ともに、「活用する機会がない」がそれぞれ57%、82%と最も多かった。

＜添付文書記載要領に関する改定案＞

(1)項目を立て、簡条書きとする。

(2)具体的に記載する。

(3)データがない場合には「該当資料なし」と記す。

現行	改定案
(一) 過量投与の例	(一) 過量投与の例

<p>があれば記載すること。</p> <p>(二) 過量投与時(自殺企図, 誤用を含む)に出現する中毒症状を記載し, 適切な処置方法があれば併せて記載すること。</p>	<p>があれば記載すること。</p> <p>(二)過量投与時(自殺企図, 誤用, <u>小児の誤飲を含む</u>)に出現する「中毒症状」, 「<u>モニタリング項目</u>」, 「<u>拮抗薬</u>」, 「<u>処置方法</u>」, 「<u>透析の有効性</u>」, 「<u>報告症例</u>」の項目を付与し, <u>簡条書きで具体的に記載すること</u>。該当項目にデータがない場合, 「<u>該当資料なし</u>」と記載する。</p>
--	--

3. 臨床成績

アンケート調査にて, 本項目の活用度は医師 54%, 薬剤師 81%であった。活用していない理由として, 医師, 薬剤師ともに「活用する機会がない」がもっとも多かった。

＜添付文書記載要領に関する改定案＞

- (1) 有効率 (有効例数/有効性評価対象症例数) を記載する。
- (2) 客観的に実施した使用成績調査等の市販後調査の成績がある場合にも記載することができる。
- (3) 承認時, 再審査時等の時期 (年月) を記載する。

現行	改定案
<p>精密かつ客観的に行われた臨床試験の結果について, 投与量, 投与期間, 症例数, 有効率等を承認を受けた用法及び用量に従って記載すること。</p> <p>他剤との比較を記載する場合には, その対照が繁用医薬品であり, 精密かつ客観</p>	<p>精密かつ客観的に行われた臨床試験の結果について, 投与量, 投与期間, 症例数, 有効率 (<u>有効例数/有効性評価対象症例数</u>) 等を承認を受けた用法及び用量に従って記載すること。</p> <p>他剤との比較を記載する場合には, その対照が繁用医薬品で</p>

<p>的に行われた比較試験の成績がある場合にのみ記載することができること。</p>	<p>あり, 精密かつ客観的に行われた比較試験の成績がある場合にのみ記載することができること。客観的に実施した使用成績調査等の市販後調査の成績がある場合にも記載することができる (承認時, 再審査時等の時期 (年月) を記載すること)。</p>
---	--

4. その他の注意

アンケート調査にて, 本項目の活用度は医師 57%, 薬剤師 95%であった。活用していない理由として, 医師, 薬剤師ともに「活用する機会がない」がもっとも多かった。新たに項目の独立が望まれる内容として医師は「海外における臨床成績・報告」と「適応外の安全性情報」がそれぞれ 39%と 38%, 薬剤師は「適応外の安全性情報」が 61%, 「海外における臨床成績・報告」が 40%であった。

＜添付文書記載要領に関する改定案＞

- (1) その他の注意に記載する情報の例えに, 「海外における臨床結果・報告」「同効薬(類薬)における情報」「適応外使用における安全性情報」を加える。
- (2) 適応外使用されることのないよう記載には十分に注意することを明記する。

現行	改定案
<p>(一) 評価の確立していない文献, 報告であっても重要な情報はこれを正確に要約して, 「・・・との報告がある。」と記載すること。</p> <p>(二) 前記一～一二</p>	<p>(一) 評価の確立していない文献, 報告であっても重要な情報はこれを正確に要約して, 「・・・との報告がある。」と記載すること。</p> <p>(二) 前記 1～12 の</p>

のいずれにも属さないが、必要な注意(例えば、動物実験の毒性に関する記載必要事項等)はこの項に記載すること。	いずれにも属さないが、必要な注意(例えば、動物実験の毒性に関する記載必要事項、 <u>海外における臨床結果・報告、同効薬(類薬)における情報、適応外使用における安全性情報等</u>)はこの項に記載すること。 <u>ただし適応外使用されることのないよう記載には十分に注意すること。</u>
---	--

事項や副作用が著しく異なる場合は分けて記載すること。	事項や副作用が著しく異なる場合は分けて記載すること。 <u>(三)すべての項目に、第二のとおり順番を付与し、該当項目にデータがない場合、「該当資料なし」と記載する。</u>
----------------------------	---

5. 全体について

アンケート調査にて、必要な情報をすぐ見つけられると回答した医師は43%、薬剤師は69%であった。必要な情報を見つけるのに有用と思う改善策について、医師は、「情報がない項目は『なし』と記載する」が41%、「番号をつける」が40%、薬剤師では、「情報がない項目は『なし』と記載する」が49%であった。

<添付文書記載要領に関する改定案>

- (1)すべての項目に順番を付与する。
- (2)該当項目にデータがない場合、「該当資料なし」と明記する。

現行	改定案
記載順序は、原則として「記載項目及び記載順序」に掲げるものに従うほか、次の要領によること。 (一) 内容からみて重要と考えられる事項については記載順序として前の方に配列すること。 (二) 「効能又は効果」又は「用法及び用量」によって注意	記載順序は、原則として「記載項目及び記載順序」に掲げるものに従うほか、次の要領によること。 (一) 内容からみて重要と考えられる事項については記載順序として若い番号を付し配列すること。 (二) 「効能又は効果」又は「用法及び用量」によって注意

D. 考察

平成23年度の研究結果より、「臨床検査結果に及ぼす影響」、「過量投与」、「臨床成績」、「その他の注意」のすべてにおいて医師は半数が活用していないという結果であり、医師にはあまり活用されていない現状が明らかになった。活用していない理由は、全項目で医師・薬剤師ともに「活用する機会がない」が最も多く、各医療者に対して活用する機会を増やす方策の企画・発案・実施を啓発する必要性が示された。

「臨床検査結果に及ぼす影響」の項は、添付文書への記載頻度が低く、医師・薬剤師の認知度も低かった。本項目は、器質障害又は機能障害がないにも関わらず臨床検査値が見かけ上変動する場合に記載される項目である。これを理解していれば、薬剤を使用する際にあらかじめ本項目を確認しておくことで、有効性・安全性を正確に評価することが可能となる。このように、記載頻度に関わらず医療者が重要な項目をもらさず確認することができるよう、記載項目の存在を明確にする全体的なルールが必要である。また、多忙な業務の中で必要な情報を迅速かつ正確に読み取ることができるよう、「条件」・「影響」・「理由」などの項目を記載要領に示し、具体的に箇条書きと

することを提案する。

「過量投与」の項目は、アンケート調査の自由記載で「適切な処置をする」という記載が多いが、具体的に書いてほしい」といった意見があり、画一的で、曖昧な表現が多く、記載内容が臨床に直結しないために活用の場につながっていない可能性が示された。そのため、「中毒症状」、「モニタリング項目」、「拮抗薬」、「処置方法」、「透析の有効性」、「報告症例」の項目を提示し、さらに、データがない場合には「該当資料なし」と記すことで情報の有無を明確にさせた。

「臨床成績」については、医療従事者が薬剤の有効性を絶対値で把握できるよう、有効率として“有効例数/有効性評価対象症例数”を記載するよう提案した。また、アンケート調査にて、臨床の場では新しい治療成績の情報が求められているという結果が示されたため、客観的に実施した使用成績調査等の市販後調査の成績がある場合にも記載することができるとし、さらに、承認時、再審査時等の時期（年月）を記載することとした。

アンケート調査において、「その他の注意」の内容の中で、「海外における臨床成績・報告」、「適応外使用における安全性情報」について、新規に別項目として記載する希望が医師・薬剤師共に多いことから、これら2項目の情報は重要視されていることが分かった。そこで、本項目に記載する情報の例えに、「海外における臨床結果・報告」「同効薬（類薬）における情報」「適応外使用における安全性情報」を加えることとしたが、誤って適応外使用されることのないよう記載には十分に注意することを明

記する。

なお、医師等が添付文書の活用の仕方を周知できれば活用度が上がると考え、各項目の“活用法”を記載要領に記すことを検討したが、文章が長くなる懸念があったため記載しなかった。インタビューフォーム等の他の資料を活用することも含め、今後の課題としたい。

全体を通してのルールとして、医療従事者が必要時、迅速に必要な情報にアクセスできるように、すべての項目に定まった順番を付与する。また、該当項目にデータがない場合、「該当資料なし」と明記することを提案する。

E 結論

医療用添付文書の使用上の注意の項目である「臨床検査結果に及ぼす影響」、「過量投与」、「臨床成績」、「その他の注意」について、医療関係者が臨床の場で活用しやすい添付文書とするための記載要領改定案を作成した。また、添付文書全体のルールとして、すべての項目に番号を付与し、該当データがない場合は「該当資料なし」と記載することを提案する。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

【原著】

岩瀬万里子, 川上明三, 村山純一郎, 安原一.
医療用医薬品の添付文書における記載順序

の妥当性と承認条件記載認識度に関する医師・薬剤師を対象としたアンケート調査.

臨床薬理 2011;42(2):33-40

川上明三, 岩瀬万里子, 安原一, 村山純一郎. 日本の医薬品添付文書における使用上の注意(臨床検査結果に及ぼす影響, 過量投与, 臨床成績, その他の注意)の記載内容に関する研究.

臨床薬理 2013;44(6):451-458

第 33 回日本臨床薬理学会学術総会, 沖縄, 11/29-12/1 (2012)

H 知的財産権の出願・登録状況
なし

【学会発表】

川上 明三, 岩瀬 万里子, 安原 一, 村山 純一郎

医薬品添付文書における使用上の注意の記載要領に関する研究～「臨床検査結果に及ぼす影響」, 「過量投与」, 「臨床成績」, 「その他の注意」～

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
「医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究」
総合報告書
分担研究報告書

相互作用・遺伝子情報の使用上の注意への記載要領の検討

研究代表者： 大山邦男（東京薬科大学 薬学教育推進センター）

研究協力者： 楊 祐介（東京薬科大学 薬学部）

研究要旨

本研究事業は、「使用上の注意」に記載されている医薬品情報を、医療現場の現状に即してより正確に提供するための医療用医薬品添付文書の改訂を目的としている。当該研究分担項目に従い、「使用上の注意」における「相互作用」の記述内容に、引用文献を含めて明確な根拠があるかどうかについて調査し、その調査結果に基づいて「使用上の注意」における「相互作用」中の「併用禁忌」および「併用注意」項目の「臨床症状・措置方法」および「機序・危険因子」について、記載方法および内容に関する記載要領の改訂を構築する。

「独立行政法人医薬品医療機器総合機構」の「医薬品医療機器情報提供ホームページ」に掲載されている医薬品添付文書を研究資料として使用した。本分担研究が遺伝子情報にも関連していることから、薬物代謝酵素のうちの重要な酵素の一つであり、サブファミリーの遺伝子多型と薬物代謝の関連性について多くの知見が得られているチトクローム P450 (CYP) に着目し、これに関する情報が記載されている医薬品添付文書を使用した。これらの医薬品添付文書を 37 薬効について合計 481 品目ダウンロードし、その中で「抗ウイルス剤(33 品目)」、「抗腫瘍剤(36 品目)」、「抗生物質製剤(44 品目)」の 3 薬効について、「相互作用」の記載方法および内容について調査・検討した。

その結果、「相互作用」全般における記載内容について、以下のような問題点を指摘する事が出来た。①「機序・危険因子」欄に根拠あるいは出典の記述がないかあるいは曖昧な記述がある。②「機序・危険因子」欄に必要な事項の記述があるが、その内容の根拠となるデータ、出典、引用文献が記載されていない場合がある。③同じ内容が薬物動態の欄に重複記載されている。

以上の調査結果から、これらを解決するために 7 点の「記載要領を改訂するための基本方針」を構築した。これらの基本方針に従い、抗ウイルス化学療法剤「カレトラ配合内液」および PDE-5 阻害薬の 2 例の添付文書について改訂モデル案を作成した。

A 研究目的

本研究事業は、「使用上の注意」に記載されている医薬品情報を、医療現場の現状に即してより正確に提供するための医療用医薬品添付文書の改訂を目的としている。当該研究分担項目に従い、「使用上の注意」における「相互作用」の記述内容に、引用文献を含めて明確な根拠があるかどうかについて調査し、その調査結果に基づいて「使用上の注意」における「相互作用」中の「併用禁忌」および「併用注意」項目の「臨床症状・措置方法」および「機序・危険因子」について、記載方法および内容に関する記載要領の改訂を構築する。

B 研究方法

「独立行政法人医薬品医療機器総合機構」の「医薬品医療機器情報提供ホームページ」に記載されている医薬品添付文書を研究資料として使用した。本分担研究が遺伝子情報にも関連していることから、薬物代謝酵素のうちの重要な酵素の一つであり、サブファミリーの遺伝子多型と薬物代謝の関連性について多くの知見が得られているチトクローム P450 (CYP) に着目し、これに関する情報が記載されている医薬品添付文書を使用した。これらの医薬品添付文書を 37 薬効について合計 481 品目ダウンロードし、その中で「抗ウイルス剤(33 品目)」、「抗腫瘍剤(36 品目)」、「抗生物質製剤(44 品目)」の 3 薬効について、「相互作用」の記載方法および内容について調査・検討した。

C 研究結果

調査の結果、「相互作用」全般における記載内容について、下記のようにいくつかの問題点をまとめることができた。

結果 1 「機序・危険因子」欄に根拠あるいは出典などの必要事項の記述がないかあるいは曖昧な記述である場合

「使用上の注意」の「相互作用」中「併用禁忌」および「併用注意」欄にある「臨床症状・措置方法」に、「～のおそれがある」、「～の可能性がある」あるいは「～と推測される」などの表現で記載されている場合が多い。また、この表現に対応した内容が「機序・危険因子」欄に記載されていないなければならないはずであるが、機序に関して殆ど触れていない場合が多い。

結果 2 「機序・危険因子」欄に必要事項の記述がある場合

2-1. 「臨床症状・措置方法」欄の記述内容に対応して、「機序・危険因子」欄に機序等の内容に触れている記載があるものの、「～の代謝が促進される」、「～の代謝が阻害される」あるいは「～と考えられる」等の記述にとどまり、その内容の根拠となるデータあるいは出典等が記載されていない場合がある。また、「～との報告がある」との記載があるものの、引用文献が記載されていない場合がある。

2-2. 「臨床症状・措置方法」欄の記述内容に対して機序等が記載されており、さらにその根拠となる事実、引用文献などが記載されているが、同じ内容が薬物動態の欄に重複記載されている。

以上の結果から、現行の殆どの添付文

書には、当該医薬品に関して重要な情報を提供するための記載に「曖昧な表現」が数多く見受けられる、あるいは同じ内容が「相互作用」および「薬物動態」欄に重複記載されているなど、これら添付文書を医療現場がより効果的に用いるにあたって支障となる問題点を見いだす事が出来た。

D 考察

本研究結果から、いかに述べるような「改訂のための基本方針」を構築した。

1. 「臨床症状・措置方法」および「機序・危険因子」の項目で、現状の医薬品添付文書で見られる「~のおそれがある」、「~の可能性はある」、「~と考えられている」といった曖昧な表現は使用しないことを原則とし、根拠となる事象（論文報告あるいは自社データ等）を記載すること。但し、臨床データに基づく場合はこの限りではない。

2. 「臨床症状・措置方法」の項目の記載内容の根拠となるデータを「薬物動態」の項目もしくは「薬物代謝」の項目に記載し、「相互作用」の項目にはその内容を簡略化して、項目参照の印をつける。

3. 「臨床症状・措置方法」の項目の内容に対応した記載が「薬物動態」の項目にも記載されていた場合、詳細な内容は「薬物動態」の項目に置き、「相互作用」の項目には簡略記載に留める。

4. 「臨床症状・措置方法」および「機序・危険因子」の項目に曖昧な表現を用いられている場合は根拠となる出典（社内資料含む）もしくは引用文献を記載し、これらで示す場合は【主要文献】の欄に記載すること。

5. 薬剤代謝に関与する主要酵素で、本剤

の代謝に直接関与しない酵素であっても、その活性に対してその薬剤がどのように作用するかを記載する。但し、承認済みの場合は承認時まで実施した試験の範囲内で記載すること。

6. 「臨床症状・措置方法」の項目に根拠となるデータを記載する場合には、それらのデータが臨床的データかあるいは *in vitro* かの区別と、動物実験データの場合はその旨を明記すること。

E 結論

結果および考察欄に記した研究成果を踏まえて、医薬品添付文書のうち「使用上の注意」の記載要領の改訂に関して、以下のような改訂案とこれに基づいた添付文書の改訂案を作成した。これらを「別表1 相互作用の記載要領の改訂案」、「別表2 記載要領の改訂案に従った添付文書の改訂案 モデル事例1：抗ウイルス化学療法剤「カレトラ配合錠」および「別表3 記載要領の改訂案に従った添付文書の改訂案 モデル事例2：PDE-5 阻害薬（バイアグラ等）」として添付した。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

【原著】

なし

【学会発表】

1. 医療薬学フォーラム2012/第20回クリニカルファーマシーシンポジウム（2012年7月、於福岡市福岡国際会議場）

2. 薬学会第 134 年会（2014 年 3 月、於熊
本市）

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

<p>(大山)</p> <p>六 [相互作用]</p> <p>(一) 他の医薬品を併用することにより、当該医薬品又は併用薬の薬理作用の増強又は減弱、副作用の増強、新しい副作用の出現又は原疾患の増悪等が生じる場合で、臨床上注意を要する組合せを記載すること。これには物理療法、飲食物等との相互作用についても重要なものを含むものであること。</p> <p>(二) 内容により措置概略として、「併用禁忌(併用しないこと)」と「併用注意(併用に注意すること)」に分けて記載すること。(併用禁忌は禁忌の項にも簡潔に記載し、「相互作用の項参照」と記載すること。)</p> <p>(三) 記載に当たっては、まず相互作用を生じる薬剤名・薬効群名を挙げ、次いで相互作用の内容(臨床症状・措置方法・機序・危険因子等)を簡潔に記載すること。</p>	<p>(大山)</p> <p>十一の一 [相互作用]</p> <p>(一) 他の医薬品を併用することにより、当該医薬品又は併用薬の薬理作用の増強又は減弱、副作用の増強、新しい副作用の出現又は原疾患の増悪等が生じる場合で、臨床上注意を要する組合せを記載すること。これには物理療法、飲食物等との相互作用についても重要なものを含むものであること。</p> <p>(二) 内容により措置概略として、「併用禁忌(併用しないこと)」と「併用注意(併用に注意すること)」に分けて記載すること。(併用禁忌は禁忌の項にも簡潔に記載し、「相互作用の項参照」と記載すること。)</p> <p>(三) 記載に当たっては、まず相互作用を生じる薬剤名・薬効群名を挙げ、次いで相互作用の内容(臨床症状・措置方法・機序・危険因子等)を以下の要領で、簡潔に記載すること。</p> <p>① 上記の項目の記載に当たっては、「～のおそれがある」、「～することがある」、あるいは「可能性がある」等の曖昧な表記は使用しないことを原則とし、根拠となる事象(論文報告あるいは自社データ等)を記載すること。但し、臨床データに基づく場合はこの限りではない。</p> <p>② 記載されている内容の根拠となるデータは、「薬物動態」あるいは「薬物</p>
--	--

<p>また、相互作用の種類(機序等)が異なる場合には項を分けて記載すること。</p>	<p>代謝」の欄に以下の要領で記載し、「相互作用」欄には簡潔な記載にとどめ、[薬物動態の項目参照] とすること。</p> <p>その1. 本剤の「薬物代謝」及び「薬物動態」の項目に、本剤の代謝に関係する酵素の種類、代謝酵素の対立遺伝子構成に基づく代謝と動態の程度、等に関するデータを記載すること。但し、承認済みの場合は承認時までに実施した試験の範囲内で記載すること。</p> <p>その2. 薬物代謝に関係する主要酵素で本剤の代謝に直接関わらない酵素の活性に対して、本剤がどのように作用するかを記載すること。但し、承認済みの場合は承認時までに実施した試験の範囲内で記載すること。</p> <p>その3. 上記その1およびその2に関するデータを記載する場合には、それらのデータが臨床的データかあるいは <i>in vitro</i> かの区別と、動物実験データの場合はその旨を明記すること。</p> <p>③ 記載されている内容の根拠を、出典(社内資料を含む)、あるいは引用文献で示す場合には、【主要文献】の欄に記載すること。</p> <p>また、相互作用の種類(機序等)が異なる場合には項を分けて記載すること。</p> <p>(四) 併用禁忌の記載は一般名と代表的な販売名を併記すること。</p>
--	--

(四) 併用禁忌の記載は一般名と代表的な販売名を併記すること。

(五) 記載様式は可能な限り表形式等にして分かり易くすること。併用注意では、場合により記述方式で記載しても差し支えないこと。

<事例>

[併用禁忌] (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(一般名・代表的販売名)		

[併用注意] (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(薬効群・代表的一般名)		

(五) 記載様式は可能な限り表形式等にして分かり易くすること。併用注意では、場合により記述方式で記載しても差し支えないこと。

(六) 可能な限り代謝酵素の分子種に関する情報を記載すること。

<事例>

本剤は主として〈代謝酵素の種類を記載〉により代謝される。

[併用禁忌] (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(一般名・代表的販売名)		

[併用注意] (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(薬効群・代表的一般名)		

モデル（事例1）：抗ウイルス化学療法剤「カレトラ配合錠」

現行の添付文書の記載例

3. 相互作用

本剤は肝チトクロームP450（CYP）のアイソザイムであるCYP3Aとの親和性が強い（*in vitro*）。主にCYP3Aで代謝される薬剤を本剤と併用することにより、併用薬剤の代謝を競合的に阻害し、併用薬剤の血中濃度を上昇させることがある。一方でCYP3Aを誘導する薬剤を本剤と併用すると、本剤の血中濃度が低下することがある。また、CYP3Aを阻害する薬剤との併用で本剤の血中濃度が上昇することがある。他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、併用に際しては用量に留意して慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等（一般名 [代表的販売名]）	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド [オーラップ]	不整脈のような重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。	本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。
エルゴタミン酒石酸塩 [クリアミン] ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 [ジヒデルゴット等] エルゴメトリンマレイン酸塩 [エルゴメトリン] メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 [メテルギン等]	血管攣縮などの重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。	
ミダゾラム [ドルミカム] トリアゾラム [ハルシオン]	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	
バルデナフィル塩酸塩水和物 [レビトラ] シルデナフィルクエン酸塩 [レバチオ] タダラフィル [アドシルカ]	低血圧などの重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。	
プロナンセリン [ロナセン] アゼルニジピン [カルブロック等]	これら薬剤の血中濃度上昇により、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。	

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シルデナフィル	シルデナフィルの血中濃度が上昇し、	本剤がCYP3Aによるこれら薬剤の

記載要領改定案に基づくモデル

3. 相互作用

本剤は肝チトクロームP450（CYP）のアイソザイムであるCYP3Aとの親和性が強い（*in vitro*）。主にCYP3Aで代謝される薬剤を本剤と併用することにより、併用薬剤の代謝を競合的に阻害し、併用薬剤の血中濃度を上昇させることがある。一方でCYP3Aを誘導する薬剤を本剤と併用すると、本剤の血中濃度が低下することがある。また、CYP3Aを阻害する薬剤との併用で本剤の血中濃度が上昇することがある。他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、併用に際しては用量に留意して慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等（一般名 [代表的販売名]）	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド [オーラップ]	不整脈のような重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。	本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。 根拠となるデータを「薬物代謝」あるいは「薬物動態」欄に記載するか、または出典あるいは引用文献を明記する。
エルゴタミン酒石酸塩 [クリアミン] ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 [ジヒデルゴット等] エルゴメトリンマレイン酸塩 [エルゴメトリン] メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 [メテルギン等]	血管攣縮などの重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。	
ミダゾラム [ドルミカム] トリアゾラム [ハルシオン]	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	
バルデナフィル塩酸塩水和物 [レビトラ] シルデナフィルクエン酸塩 [レバチオ] タダラフィル [アドシルカ]	低血圧などの重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。	
プロナンセリン [ロナセン] アゼルニジピン [カルブロック等]	これら薬剤の血中濃度上昇により、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。	

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シルデナフィル	シルデナフィルの血中濃度が上昇し、低血圧、失神、視覚障害や勃起持続等のシルデナフィルの副作用が発現するおそれがある。	本剤がCYP3Aによるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため。 根拠となるデータを「薬物代謝」あるいは「薬物動態」欄に記載するか、または出典あるいは引用文献を明記する。
シンバスタチン アトルバスタチン セリバスタチン	これら薬剤の血中濃度が上昇し、これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。特にシンバスタチンとの併用はなるべく避けること。	
イトラコナゾール	これら薬剤の血中濃度が上昇するお	

	低血圧、失神、視覚障害や勃起持続等のシルデナフィルの副作用が発現するおそれがある。	代謝を競合的に阻害するため。	ケトコナゾール※	それがある。高用量（200mg/日をこえる）投与は避けること。	
シンバスタチン アトルバスタチン セリバスタチン	これら薬剤の血中濃度が上昇し、これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。特にシンバスタチンとの併用はなるべく避けること。		フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン等のジヒドロピリジン骨格を有するCa拮抗剤 リファブチン（国内未発売）	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
イトラコナゾール ケトコナゾール※	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。高用量（200mg/日をこえる）投与は避けること。		クラリスロマイシン	腎機能障害のある患者ではクラリスロマイシンの血中濃度が上昇するおそれがある。	
フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン等のジヒドロピリジン骨格を有するCa拮抗剤 リファブチン（国内未発売）	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。		シクロスポリン タクロリムス水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。治療域のモニタリングを行うことが望ましい。	
クラリスロマイシン	腎機能障害のある患者ではクラリスロマイシンの血中濃度が上昇するおそれがある。		トラゾドン	トラゾドンの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。トラゾドンの減量を考慮すること。	
シクロスポリン タクロリムス水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。治療域のモニタリングを行うことが望ましい。		フルチカゾン ブデソニド	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等があらわれるおそれがある。	
トラゾドン	トラゾドンの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。トラゾドンの減量を考慮すること。		アミオダロン ベプリジルリ ドカイン キニジン フレカイニド プロパフェノン	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	本剤が肝薬物代謝酵素によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。 根拠となるデータを「薬物代謝」あるいは「薬物動態」欄に記載するか、または出典あるいは引用文献を明記する。
フルチカゾン ブデソニド	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等があらわれるおそれがある。		ジゴキシシン	ジゴキシシンの血中濃度が上昇するおそれがある。血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	
アミオダロン ベプリジルリ ドカイン キニジン フレカイニド プロパフェノン	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	本剤が肝薬物代謝酵素によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。	セイヨウオトギリソウ（ St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝薬物代謝酵素（チトクロームP450）が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。根拠となるデータを「薬物代謝」あるいは「薬物動態」欄に記載するか、または出典あるいは引用文献を明記する。
ジゴキシシン	ジゴキシシンの血中濃度が上昇するおそれがある。血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。		リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。併用はなるべく避けること。	これら薬剤がCYP3Aを誘導するため。
セイヨウオトギリソウ（ St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝薬物代謝酵素（チトクロームP450）が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。	カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン デキサメタゾン	ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	これら薬剤がCYP3Aを誘導するため。 根拠となるデータを「薬物代謝」あるいは「薬物動態」欄に記載するか、または出典あるいは引用文献を明記する。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。併用はなるべく避けること。	これら薬剤がCYP3Aを誘導するため。	ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある。INRのモニタリングを行うことが望ましい。	これら薬剤がCYP3Aを誘導するため。 根拠となるデータを「薬物代謝」あるいは「薬物動態」欄に記載するか、または出典あるいは引用文献を明記する。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン デキサメタゾン	ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある。		エチニルエストラジオール エストラジオール	これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。エストロゲンをベースとする避妊剤と併用する場合は、他の避妊法に変更するか避妊法を追加する必要がある。	これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。エストロゲンをベースとする避妊剤と併用する場合は、他の避妊法に変更するか避妊法を追加する必要がある。 根拠となるデータを「薬物代謝」あるいは「薬物動態」欄に記載するか、または出典あるいは引用文献を明記する。
ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある。INRのモニタリングを行うことが望ましい。				
エチニルエストラジオール エストラジオール	これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。エストロゲンをベースとする避妊剤と併用する場合は、他の避妊法に変更するか避妊法を追加する必要がある。				

<抗HIV薬との相互作用>

1)ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サニルブジン ラミブジン ジダノシン	相互作用は認められていない。	
ジドブジン アバカビル	これら薬剤の血中濃度を低下させるおそれがある。臨床的な影響は不明である。	本剤がグルクロン酸抱合を誘導するため。
テノホビル	テノホビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	

2)非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ネビラピン エファビレンツ	ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	これら薬剤がCYP3Aを誘導するため。
デラビルジン	ロピナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	デラビルジンがCYP3Aによるロピナビルの代謝を競合的に阻害するため。

3) HIVプロテアーゼ阻害薬

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インジナビル サキナビル	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がCYP3Aにおけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため。
ネルフィナビル アンブレナビル	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤がCYP3Aにおけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため。ロピナビル血中濃度低下の機序は不明。
ホスアンブレナビル	アンブレナビルの血中濃度が低下するおそれがある。併用に関する推奨用量は確立されていない。	肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明。

<抗HIV薬との相互作用>

1)ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サニルブジン ラミブジン ジダノシン	相互作用は認められていない。	
ジドブジン アバカビル	これら薬剤の血中濃度を低下させるおそれがある。臨床的な影響は不明である。	本剤がグルクロン酸抱合を誘導するため。 根拠となるデータを「薬物代謝」あるいは「薬物動態」欄に記載するか、または出典あるいは引用文献を明記する。
テノホビル	テノホビルの血中濃度が上昇するおそれがある。 根拠となるデータを「薬物代謝」あるいは「薬物動態」欄に記載するか、または出典あるいは引用文献を明記する。	

2)非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ネビラピン エファビレンツ	ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	これら薬剤がCYP3Aを誘導するため。 根拠となるデータを「薬物代謝」あるいは「薬物動態」欄に記載するか、または出典あるいは引用文献を明記する。
デラビルジン	ロピナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	デラビルジンがCYP3Aによるロピナビルの代謝を競合的に阻害するため。 根拠となるデータを「薬物代謝」あるいは「薬物動態」欄に記載するか、または出典あるいは引用文献を明記する。

3) HIVプロテアーゼ阻害薬

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インジナビル サキナビル	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がCYP3Aにおけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため。 根拠となるデータを「薬物代謝」あるいは「薬物動態」欄に記載するか、または出典あるいは引用文献を明記する。
ネルフィナビル アンブレナビル	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤がCYP3Aにおけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため。 根拠となるデータを「薬物代謝」あるいは「薬物動態」欄に記載するか、または出典あるいは引用文献を明記する。 ロピナビル血中濃度低下の機序は不明。
ホスアンブレナビル	アンブレナビルの血中濃度が低下するおそれがある。併用に関する推奨用量は確立されていない。	肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明。 根拠となるデータを「薬物代謝」あるいは「薬物動態」欄に記載するか、または出典あるいは引用文献を明記する。

モデル（事例2）：PDE-5 阻害薬

現行の添付文書の記載例	記載要領改定案に基づくモデル																								
<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝される。CYP2C9もわずかではあるが関与している。[「薬物動態」の項参照]</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th data-bbox="252 529 504 551">薬剤名等</th> <th data-bbox="526 529 756 551">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="787 529 1039 551">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="252 582 504 679">硝酸薬及びNO供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等） [「警告」の項参照]</td> <td data-bbox="526 582 756 632">併用により、降圧作用を増強することがある1)～4)。</td> <td data-bbox="787 582 1039 702">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の増大を介する降圧作用が増強する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="252 705 504 825">リトナビル（ノービア）、ダルナビル（ブリジスタ）、インジナビル（クリキシバン）、イトリトナビルとの併用により、本ラコナゾール（イトリゾール）、テラプレビル（テラビック）</td> <td data-bbox="526 705 756 920">本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。併用により、血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）がそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加した5)。[「薬物動態」の項参照]</td> <td data-bbox="787 705 1039 751">CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="252 925 504 971">塩酸アミオダロン（アンカロン錠）</td> <td data-bbox="526 925 756 994">塩酸アミオダロンによるQTc延長作用が増強するおそれがある。</td> <td data-bbox="787 925 1039 1041">機序不明。類薬と塩酸アミオダロンとの併用により、QTc延長があらわれるおそれがあるとの報告がある6)。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	硝酸薬及びNO供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等） [「警告」の項参照]	併用により、降圧作用を増強することがある1)～4)。	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の増大を介する降圧作用が増強する。	リトナビル（ノービア）、ダルナビル（ブリジスタ）、インジナビル（クリキシバン）、イトリトナビルとの併用により、本ラコナゾール（イトリゾール）、テラプレビル（テラビック）	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。併用により、血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）がそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加した5)。[「薬物動態」の項参照]	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。	塩酸アミオダロン（アンカロン錠）	塩酸アミオダロンによるQTc延長作用が増強するおそれがある。	機序不明。類薬と塩酸アミオダロンとの併用により、QTc延長があらわれるおそれがあるとの報告がある6)。	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝される。CYP2C9もわずかではあるが関与している。[「薬物動態」の項参照]</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th data-bbox="1108 529 1360 551">薬剤名等</th> <th data-bbox="1382 529 1612 551">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1643 529 1895 551">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1108 582 1360 679">硝酸薬及びNO供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等） [「警告」の項参照]</td> <td data-bbox="1382 582 1612 632">併用により、降圧作用を増強することがある1)～4)。</td> <td data-bbox="1643 582 1895 702">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の増大を介する降圧作用が増強する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 705 1360 825">リトナビル（ノービア）、ダルナビル（ブリジスタ）、インジナビル（クリキシバン）、イトリトナビルとの併用により、本ラコナゾール（イトリゾール）、テラプレビル（テラビック）</td> <td data-bbox="1382 705 1612 920">本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。併用により、血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）がそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加した5)。[「薬物動態」の項参照]</td> <td data-bbox="1643 705 1895 751">CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 925 1360 971">塩酸アミオダロン（アンカロン錠）</td> <td data-bbox="1382 925 1612 994">塩酸アミオダロンによるQTc延長作用が増強するおそれがある。</td> <td data-bbox="1643 925 1895 1041">機序不明。類薬と塩酸アミオダロンとの併用により、QTc延長があらわれるおそれがあるとの報告がある6)。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	硝酸薬及びNO供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等） [「警告」の項参照]	併用により、降圧作用を増強することがある1)～4)。	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の増大を介する降圧作用が増強する。	リトナビル（ノービア）、ダルナビル（ブリジスタ）、インジナビル（クリキシバン）、イトリトナビルとの併用により、本ラコナゾール（イトリゾール）、テラプレビル（テラビック）	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。併用により、血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）がそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加した5)。[「薬物動態」の項参照]	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。	塩酸アミオダロン（アンカロン錠）	塩酸アミオダロンによるQTc延長作用が増強するおそれがある。	機序不明。類薬と塩酸アミオダロンとの併用により、QTc延長があらわれるおそれがあるとの報告がある6)。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
硝酸薬及びNO供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等） [「警告」の項参照]	併用により、降圧作用を増強することがある1)～4)。	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の増大を介する降圧作用が増強する。																							
リトナビル（ノービア）、ダルナビル（ブリジスタ）、インジナビル（クリキシバン）、イトリトナビルとの併用により、本ラコナゾール（イトリゾール）、テラプレビル（テラビック）	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。併用により、血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）がそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加した5)。[「薬物動態」の項参照]	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。																							
塩酸アミオダロン（アンカロン錠）	塩酸アミオダロンによるQTc延長作用が増強するおそれがある。	機序不明。類薬と塩酸アミオダロンとの併用により、QTc延長があらわれるおそれがあるとの報告がある6)。																							
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
硝酸薬及びNO供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等） [「警告」の項参照]	併用により、降圧作用を増強することがある1)～4)。	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の増大を介する降圧作用が増強する。																							
リトナビル（ノービア）、ダルナビル（ブリジスタ）、インジナビル（クリキシバン）、イトリトナビルとの併用により、本ラコナゾール（イトリゾール）、テラプレビル（テラビック）	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。併用により、血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）がそれぞれ3.9倍及び10.5倍に増加した5)。[「薬物動態」の項参照]	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。																							
塩酸アミオダロン（アンカロン錠）	塩酸アミオダロンによるQTc延長作用が増強するおそれがある。	機序不明。類薬と塩酸アミオダロンとの併用により、QTc延長があらわれるおそれがあるとの報告がある6)。																							