

280-am02

医薬品添付文書における薬物間相互作用情報の記載のあり方について -薬物血中濃度上昇率の理論的予測値からの検証と提言-

○大野 能之¹, 樋坂 章博¹, 伊藤 千寿子¹, 中島 克佳¹, 鈴木 洋史¹ (¹東京大病院薬)

【目的】我々は既に CYP3A4 を介する薬物間相互作用について、基質薬のクリアランスへの 3A4 寄与率 (CR_{3A4}) と阻害薬のみかけの 3A4 阻害率 (IR_{3A4}) から、薬物血中濃度の上昇の程度が網羅的に予測できることを報告している<第 16 回日本医療薬学会年会講演要旨集, pp392, 2006>。本研究では、この手法に基づく相互作用の程度の予測値を用いることにより、本邦および海外における添付文書の記載内容を評価し、より有用な相互作用情報の記載の有り方について検討することを目的とした。

【方法】既に良好に予測できることが示されている CYP3A4 の基質薬 13 剤と阻害薬 18 剤の全ての組み合わせの相互作用に関して、日本、米国、英国の添付文書情報の記載内容と臨床的エビデンスおよび相互作用の程度の予測値との関係を比較検討した。添付文書情報は、(独) 医薬品医療機器総合機構、米国食品医薬品庁、電子版 Medicines Compendium (英国) の Website 等より入手した。臨床的エビデンスは、Medline 検索等より入手した。

【結果・考察】CYP3A4 は多くの薬の代謝に関与し、臨床的に問題となる薬物間相互作用の原因にもなっているが、重大な相互作用を生ずる可能性のある組み合わせの臨床試験が実施されておらず、添付文書にも記載されていない例が多数見出された。また、相互作用の程度に関する記載区分の判別基準が不明確であったり、基質薬と阻害薬の記載内容の異なる場合も散見された。これらの問題は 3 カ国の添付文書に共通して認められたが、3 カ国の間で併用禁忌の区分が異なる例も複数認められた。全体として、新薬や使用頻度の低い薬物においては臨床報告が少ないためか、問題となる相互作用を生ずる可能性はあるが添付文書に記載のない例が多く認められた。適正な薬物の選択及び薬物間相互作用の防止のためには、臨床的経験に基づく記載だけでなく、 CR_{3A4} や IR_{3A4} を始めとする薬物の属性を明らかにし、様々な組み合わせの相互作用の程度を理論的かつ網羅的に評価できる記載基準を設けるとともに、定期的に情報を up date することが重要であると考えられた。