医療現場における薬物相互作用へのかかわり方 (1) 新しいガイドラインと医療現場でのマネジメント

大野能之^{†1,2}, 樋坂章博^{†1,3}, 岩本卓也^{1,4}, 木村丈司^{1,5}, 百 賢二^{1,6}, 米澤 淳^{1,7}, 伊藤清美^{*1,8}

日本医療薬学会 学術第一小委員会¹, 東京大学医学部附属病院薬剤部²,
千葉大学大学院薬学研究院臨床薬理学研究室³, 三重大学医学部附属病院薬剤部⁴,
神戸大学医学部附属病院薬剤部⁵, 東京大学医科学研究所附属病院薬剤部⁶,
京都大学医学部附属病院薬剤部⁷, 武蔵野大学薬学部薬物動態学研究室⁸

How to Manage Drug Interactions in Clinical Settings (1) New Guideline and Management in Clinical Settings

Yoshiyuki Ohno^{†1,2}, Akihiro Hisaka^{†1,3}, Takuya Iwamoto^{1,4}, Takeshi Kimura^{1,5},
Kenji Momo^{1,6}, Atsushi Yonezawa^{1,7} and Kiyomi Ito^{*1,8}

*The First Academic Subcommittee of Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences¹,
Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo²,
Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacometrics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University³,
Department of Pharmacy, Mie University Hospital, Faculty of Medicine, Mie University⁴,
Department of Pharmacy, Kobe University Hospital⁵,
Department of Pharmacy, The Institute of Medical Science Hospital, The University of Tokyo⁶,
Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Kyoto University Hospital⁷,
Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Musashino University⁸*

〔 Received August 8, 2018
Accepted September 30, 2018 〕

The first academic subcommittee of the Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences has a plan to create a guide on how to manage drug interactions in clinical settings. This review describes the information that forms the basis of the guide. This article, part (1), reports the results of a questionnaire on the content of the guide and also describes how to evaluate and manage drug interactions in clinical settings. The contents of the 'Drug Interaction Guideline for Drug Development and Labeling Recommendations', the new Japanese guideline, are also described. It is important also in clinical practice to appropriately evaluate and manage drug interactions based on a sufficient understanding of the new guideline and related information.

Key words — drug interactions, questionnaire, guideline, management, pharmacokinetics, drug labeling

緒 言

医薬品開発過程における薬物相互作用の検討方法および情報提供に関して、欧米に引き続いて日本でも平成 26 年 7 月に厚生労働省より「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」が発表され、さらに平成 29

年 9 月の改訂版の発表を経て平成 30 年 7 月 23 日に「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」として発出された。日本医療薬学会学術第一小委員会では、これを受けて、医療現場では薬物相互作用をどのように評価し、マネジメントに取り組むか、また、薬物相互作用に関連する問題点をどのように抽出し、研究を進

[†] 本論文作成に同等に貢献した。

^{*} 〒202-8585 東京都西東京市新町1-1-20

めるか、などに関して手引きを作成することを検討している。

本総説は、その手引きを作成するにあたり基盤となる情報をまとめた。(1)～(3)の3部から構成され、本稿は(1)に相当する。本稿の最初では、まず手引き作成に関する会員アンケート調査結果を紹介する。続いて、医療現場における薬物相互作用の評価とマネジメントについて、薬物相互作用の種類、薬物動態の変化、および臨床の重要度を考慮して解説する。最後に、上記ガイドライン改訂について、作成の経緯や内容の特徴、そして新しく強調された概念として重要な薬物相互作用薬の強度分類を含めて解説する。

1. 学術第一小委員会による会員アンケート結果について

まず、会員のニーズを把握することを目的として、2017年3月6日～2017年3月31日に本学会ホームページ上でアンケート調査(表1)を実施し、557名より回答を得た。回答者の内訳は、臨床における薬剤師経験年数15年以上が44%、5年以上が84%を占めた。勤務先は一般病院と大学病院を合わせて85%であり、約半数が500床以上の病院であった(図1)。

添付文書・インタビューフォームに記載されている用語等に関する知識を尋ねたところ、シトクロム P450 (cytochrome P450: CYP) の基質・阻害

薬については理解度が高いものの、抱合酵素やトランスポーターの基質・阻害薬については比較的低い傾向が見られた。また、厚生労働省の上記ガイドラインについてはまだ十分に理解されていないことが確認された(図2, 3)。臨床における薬物相互作用のマネジメントにあたり、特に情報の充実・整理が望まれる分野(選択式)としては、高齢者(308名)、腎障害患者(287名)、肝障害患者(222名)、薬物相互作用全般の基礎知識(202名)、薬物相互作用の典型的な症例(144名)、小児(134名)の順に回答が多かった。

手引き作成に関する自由記述では、内容に関する要望として、「相互作用の臨床的意義・重要性の情報やリスク分類」、「多剤併用時の薬物相互作用」、「薬剤と食品・サプリメントとの相互作用」、「年齢・疾患・遺伝子多型・人種差の影響」、「相互作用の発症時期」、「薬力学的な相互作用」、「相互作用の定量的評価」、「相互作用予測のための情報源と活用事例」、「相互作用回避のための具体的方策・代替処方案の提案」、「止むを得ず併用する場合の注意事項」、「モニタリング活動の重要性」、「臨床試験・TDMに基づくデータの評価」、「機械と人によるチェック体制のカバー範囲」、「国内外の添付文書で乖離がみられる事例の解説」、「古い薬剤の相互作用に関するエビデンス」、「相互作用の基礎研究や実臨床研究のデータ」、「現在利用可能なシステム・書籍の紹介」、などが挙げられた。添付文書や

表1 日本医療薬学会 学術小委員会 アンケート (2017年3月)

問1	【臨床における薬剤師経験年数】
問2	【所属・勤務先および主な業務経験等について】
～問6	(1) 勤務先 (2) 入院病床数 (3) 勤務施設で応対・診療している主な患者 (4) 勤務施設における薬剤師数 (5) これまで経験した業務内容(複数回答可)
問7	【添付文書・インタビューフォームに記載されている用語等に関連した知識について】 5段階のうち、最も該当すると思われるものに印をつけてください。 5: (機能/特徴など) 理解したうえでデータ・記載内容等を判断できる 4: (機能/特徴など) 理解できている 3: (機能/特徴など) なんとなく知っている 2: 聞いたことがある 1: 全く知らない
問8	【薬物相互作用全般の知識に関して】 5段階のうち、最も該当すると思われるものに印をつけてください。
問9	臨床で薬物相互作用をマネジメントする際に特に情報の充実・整理が望まれると考えられる分野を3つ選択してください。
問10	その他、薬物相互作用をマネジメントするための手引き作成に関し、ご意見等がございましたらご記載ください。

図1 アンケート回答者の薬剤師経験年数 (A), 勤務先 (B) および勤務先の入院病床数 (C)

図2 用語等に関連した知識について

インタビューフォームの記載内容のデータベース化を望む声もある一方、「添付文書やメーカーからの情報に依存せず薬剤師が責任を持って相互作用をシミュレーションし判断できることが重要」との意見もあった。また、「入門・基礎編と実践編に分けて学会会員のページにアップする」、「ほかの医療従事者 (医師, 看護師, 検査技師ほか) も対象に」,

「持ち歩きのしやすい大きさに」, 「索引から引くことも可能に」, 「薬物相互作用に関する情報のアップデートの確保を」, などの意見も寄せられた。

本アンケート調査結果に基づいて, 今後, 医療現場で有用性の高い手引きの作成に取り組みたいと考えている。

図3 薬物相互作用全般の知識について

ADME: absorption, distribution, metabolism, excretion

2. 医療現場における薬物相互作用の評価とマネジメント

(1) 薬物相互作用の種類

薬物相互作用の発現機序には、薬物動態学（pharmacokinetics）的相互作用と薬力学（pharmacodynamics）的相互作用がある。薬物動態学的相互作用は、薬物の吸収、分布、代謝、排泄が他の薬物により影響を受け、血中濃度が変動することによって過剰な効果の発現（中毒）や効果の減弱が起こる場合をいう。代表的なものには、肝臓での薬物代謝酵素活性の阻害などがある。薬物相互作用の約40%が代謝部位での薬物動態学的相互作用であることが報告されており、その相互作用の多くがCYPを介した機序であるが、¹⁾トランスポーターを介した重要な相互作用の報告も増えている。薬力学的相互作用は、薬物の体内動態（血中濃度）には変化はないが、受容体などの作用部位での相互作用や同様の薬効の重複などによって、効果の増強や減弱が起こる場合である。

(2) CYPの関与する相互作用

特に薬物動態学的相互作用の評価においては、どの代謝排泄のステップがその薬にとって鍵となるかを理解しておくことが重要となる。CYP分子種の薬物代謝への寄与はCYP1A2, CYP2C, CYP2D6, CYP3A4の分子種で90%以上を占めている。²⁾ 特にCYP3A4はヒト小腸および肝臓における最も主要なCYPであり、CYPにより代謝さ

れる薬物のうち約50%に関係する。²⁾ なお、CYPの量は人によって大きな個人差があり、これが薬剤の効果人が人によって大きく異なる1つの原因となっているとともに、相互作用の強さも人により異なることがある。なお、あるCYP分子種により良く代謝される基質でも、臨床用量ではそのCYP分子種を阻害しない場合が多く、寄与の程度と阻害の程度は別に考える必要がある。特に、基質薬同士を一般の用量で併用しても、多くの場合に薬物動態学的相互作用は認められない。

薬物相互作用のマネジメントは適切な薬物療法のために不可欠であるが、その実践は容易ではない。膨大な薬剤から顕著な相互作用を引き起こす組み合わせを記憶して、全ての注意喚起を図ることは現実的ではない。また、添付文書では適切に注意喚起できていない相互作用も少なくない。すなわち、相互作用試験の結果から併用禁忌や具体的な減量基準などが明確なものはそれを参考にすべきであるが、添付文書で併用注意であるが具体的な対処法が記載されていない場合や、添付文書に全く記載がない薬剤を併用する場合の評価やマネジメントが困難である。その場合、薬物代謝酵素の活性変化による相互作用については、*in vivo* 状況下で基質薬の消失に該当の代謝酵素がどの程度寄与しているかと、阻害剤あるいは誘導剤が該当の代謝酵素の活性をどの程度阻害あるいは増大するかを評価することが重要となる。

(3) 薬物相互作用による薬物動態変化の程度の評価

大野らは CYP を介する相互作用に関して, *in vitro* データではなく典型的な薬物相互作用の *in vivo* の臨床試験の報告から CYP 分子種の基質薬のクリアランスへの寄与率“CR”と阻害薬の阻害率“IR”あるいは誘導薬によるクリアランスの増加“IC”を算出することにより, ほかの多くの併用薬による基質薬の血中濃度の変化の程度を予測する方法を報告している.^{3,4)} これは該当する CYP 分子種の基質薬の CR, 阻害薬の IR, 誘導薬の IC を求めることによって, 臨床報告のない組み合わせでも, 阻害および誘導に基づく薬物相互作用による基質薬の血中濃度時間曲線下面積 (area under the curve: AUC) の変化をそれぞれ以下の式で予測するものである.

$$\frac{AUC_{+inhibitor}}{AUC_{control}} = \frac{1}{1 - CR \cdot IR} \quad \dots\dots\dots (1)$$

$$\frac{AUC_{+inducer}}{AUC_{control}} = \frac{1}{1 + CR \cdot IC} \quad \dots\dots\dots (2)$$

例えば経口クリアランスへの CYP3A4 の寄与が 95% の基質薬 (すなわち $CR_{CYP3A4} = 0.95$ の基質薬) であれば, CYP3A4 が完全に阻害されると (すなわち $IR_{CYP3A4} = 1$ の阻害薬と併用すると), 基質薬の AUC は 20 倍にも上昇することになる. 一方で

CR_{CYP3A4} が 50% の基質薬であれば, CYP3A4 が完全に阻害されても 2 倍に上昇するに過ぎない. ただし, 予測精度としては予測値の概ね 67~150% の範囲であることや, ほかの機序に基づく相互作用の可能性がないかにも十分に配慮する必要がある.

(4) 薬物動態変化の程度と臨床的重要度の評価

薬物相互作用の予測にあたっては, 血中濃度の変化の予測だけではなく, そのような血中濃度変化の臨床的な重要性を考える必要がある. 血中濃度が多少変化しても副作用を生ずることの少ない安全域の広い薬剤の場合は, 例え相互作用による変化が多少予測されたとしても臨床的にはそれほど問題ではない. 一方で, 特に多くの抗がん剤のように安全域の狭い薬剤では多少の変化であってもリスク要因として十分に注意する必要がある. このような要因も理解したうえで, 相互作用を適切に評価し, マネジメントすることが必要となる. そこで, 大野らは基質薬の血中濃度-反応性あるいは臨床上のニーズや重要性を考慮して薬物相互作用を管理するために, pharmacokinetic interaction significance classification system (PISCS) を提案している.^{5,6)} PISCS は上述の CR と IR に基づく AUC 変化の早見表であり, その AUC 変化の程度と注意喚起の程度を基質の薬物毎あるいは薬効毎に設定するしくみである (図 4).

		CR						領域	AUC 上昇比 (倍)	注意喚起区分	
		0.9< very selective	0.8~0.89 selective	0.7~0.79 slightly selective	0.5~0.69 moderate	0.3~0.49 weak	0.1~0.29 very weak*			スタチン Ca拮抗薬	ベンゾジ アゼピン 系薬
IR	0.9< very strong	14	5.4	3.5	2.4	1.6	1.2	I	>7	禁忌	禁忌
	0.8~0.89 strong	5.4	3.7	2.8	2.1	1.5	1.2	II	4~7	注意	注意
	0.7~0.79 slightly strong	3.5	2.8	2.3	1.8	1.4	1.2	III	3~4		
	0.5~0.69 moderate	2.4	2.1	1.8	1.6	1.3	1.1	IV	2.2~3		
	0.3~0.49 weak	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	V	1.7~2.2	なし	なし
	0.1~0.29 very weak*	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	1.0	VI	1.5~1.7		
								VII	1.3~1.4		
								VIII*	≈1.2		
								IX*	≈1.1		

図 4 血中濃度 AUC 変化の予測の区分に基づく相互作用の注意喚起の提案 (PISCS: pharmacokinetic drug interaction significance classification system)

表中の数値は, 各分画内の AUC 上昇比の予測平均値*を示す.

$$* \iint_{c,d} \frac{1}{1 - CR \cdot IR} dCR \cdot dIR / S$$

変数 a, b は CR の境界の値, c, d は IR の境界の値, S は a, b, c, d による分画の面積. 予測される AUC 変化比に基づいて 9 段階の領域 (I ~ IX) に区分した. それぞれの領域の予測される AUC 変化率の平均値が算出された. * “Very weak” のクラスと領域 VIII と IX は AUC の有意な増加を示さないが, 補足的な機能を考慮して定義してある. AUC: area under the curve.

PISCS は、ポリコナゾールのように新規薬物で薬物相互作用の臨床試験報告が限られているような薬剤の適正使用に貢献できる方法であると考えられる。^{7,8)} ポリコナゾールの *in vitro* での CYP3A4 の阻害実験の結果では、 IC_{50} が 10 μ M と強くないことが報告されているにもかかわらず、⁹⁾ *in vivo* においてはミダゾラムやシロリムスの AUC を約 10 倍にも上昇させる強力な CYP3A4 の阻害薬であることが報告されている。^{10,11)} ポリコナゾールの添付文書では併用注意として HMG-CoA 還元酵素（スタチン）が記載されており、その機序としてポリコナゾールが CYP3A4 を阻害するためであることが記載されている。しかし、スタチンは本邦では 6 成分あり、いずれのスタチンもポリコナゾールと併用した相互作用試験の報告はない。しかし、PISCS の考え方をすれば、シンバスタチン（ CR_{CYP3A4} 1.00; very selective）はポリコナゾール（ IR_{CYP3A4} 0.98; very strong）との併用により AUC が 10 倍以上（領域 I）となり併用禁忌レベルと考えるのが妥当であり、アトルバスタチン（ CR_{CYP3A4} 0.68; moderate）では 2~3 倍程度（領域 IV）の AUC 上昇が予測されるので併用する際には減量を考慮し副作用モニターを十分行うのが妥当であろう。プラバスタチン（ CR_{CYP3A4} 0.35; weak）であれば比較的相互作用の程度は少ないだろう（領域 VI）、といったより定量的な相互作用のリスク評価が可能となる（図 4）。

このように薬物動態の変化に加えて薬物の薬効と安全域、さらには臨床上のニーズを考慮して適切にマネジメントをするための支援ツールとなる。PISCS の詳細は論文⁶⁾ や成書⁵⁾ を参考にされたい。

(5) 薬物相互作用の回避とマネジメント

薬物相互作用は、単に治療効果の減弱あるいは増強のみならず、時として重大な有害作用を及ぼすことがあり、その評価と回避が重要な位置づけとなる。相互作用による血中濃度の変化の大きさが、どの程度効果や副作用に影響するかは、薬剤および症例個別に考える必要がある。常に相互作用に関する認識を持ち、最新の情報の収集に努め、患者個別に相互作用を評価することが、薬物療法の安全性確保の観点から重要な要件となる。

相互作用を起こす可能性のある薬剤の組み合わせが処方されている場合、処方の経緯、患者背景、相互作用により起こり得る作用の重篤度、代替薬に関する情報などを考慮して、効果および有害作用のモニター、中止、減量、代替薬への変更等を行い、処方の適正化を図ることが重要である。

3. 薬物相互作用のガイドライン改訂について

医薬品医療機器総合機構（PMDA）が中心になり、製薬会社やアカデミアからも意見を聞いたうえでまとめられた「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」がいよいよ発出された（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）。この文章は新薬開発時の薬物相互作用の検討の進め方を製薬会社に提示するものであるため、製薬会社の関心は高いが、医療現場の薬剤師にはほとんど浸透していないことが、今回の日本医療薬学会でのアンケートによって明らかとなった。しかし、実は薬剤師にとっても非常に重要な内容を多く含むので、この章で解説したい。

(1) ガイドラインが薬剤師にとっても重要なポイント

薬物相互作用にはいろいろな機構が知られているが、最も頻度が高く良く調べられているのは CYP の代謝活性変動を伴うものである。日本で処方薬として使える経口薬は約 1,500 種類あるが、これらは小腸で膜透過性を有し一定の脂溶性を持つため、CYP による代謝を受けることが多い。従って、CYP の代謝活性変動による薬物動態学的相互作用の危険に晒される被害候補薬と言えよう。一方で CYP の活性に影響を及ぼす薬剤は 100 種程度であり、これはいわば加害候補薬と見なすことができる。そうすると 2 剤併用だけでも、なんと 10 万を超える調べるべき組み合わせがあることになる。もちろん日常的に使用頻度の高いものは絞られるが、それでも相互作用には膨大な多様性があることを、数として把握することは重要である。それに対して、非臨床や臨床試験あるいは症例報告などで得られる情報は、個人で把握するには一見多過ぎるようには見えても、せいぜい数百のレベルしかなく、圧倒的に限られていて不完全

なのである。従って、相互作用をバランス良く理解し、適切な判断を下すのは根本的に難しく、断片的知識に頼るのは危険ですらある。多くの正解は情報不足で特定できないので、これはずば抜けた学習能力を持つ AI でも解決できない問題である。バランスの良い深い知識に基づき、論理的に思考するしかない。その点で、このガイドラインが重要な第一のポイントは、最新の文献情報に基づき多数の専門家、規制当局、企業、そして複数の国の考え方をまとめたものなので、知識が集約されていてかつバランスが良い点である。医療の現場で、特定の考え方、教科書、論文、あるいはデータベースやソフトウェアを利用する時に、このガイドラインと比較して行くと、確かな座標軸を示してくれると言えよう。

また第一のポイント以上にむしろわかりやすい点として、添付文書の記載の科学的根拠の性質を理解するのに、このガイドラインは非常に良い教材であることが挙げられる。そもそもガイドラインは、ソリブジンやセリバスタチンの経験を教訓にしてつくられている。つまり、医薬品を市場に送り出す前に、患者に安全な薬を使ってもらうために開発時に薬物相互作用の可能性を漏らさずに検出し、適切に注意喚起する方法を定めるのがこのガイドラインの役割なのである。従って、情報を受け取る側がその背景を理解していないと、適切に解釈できないリスクが高まることになる。特に今後の添付文書の相互作用の記述に直接影響するのは、薬物相互作用薬の強い、中程度、弱いなどの分類である。これについては詳しく後述するが、前章の PISCS の考え方とも共通する部分である。

(2) 作成の経緯

日本では 2001 年に厚生省医薬局審査管理課長名で「薬物相互作用の検討方法について」と題する通知（薬物相互作用の検討方法について（平成 13 年 6 月 4 日・医薬審発第 813 号））が発出された。薬物相互作用の機構を科学的に解説したものであったが、ガイドライン程の強制力を持っていなかった。その後、医薬品開発の効率化が世界的な課題になり、その一環として米国食品医薬品局（FDA）は 2006 年、薬物相互作用に関するガイド

ラインの草案を発表した（U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry, drug interaction studies—study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. September 2006.）。薬物相互作用をメカニズムに基づいて判断し、データを集める手順が詳しく記載され、それに従えば臨床試験の選択を合理的に行えることから、製薬会社に大きな影響を与えた。FDA のガイダンスは、その後 2012 年（U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry, drug interaction studies—study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. February 2012.）および 2017 年（In Vitro Metabolism- and Transporter- Mediated Drug-Drug Interaction Studies Guidance for Industry. October 2017, Clinical Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications Guidance for Industry. October 2017）に改訂されたが、まだ最終決定とはなっていない。欧州医薬品庁（EMA）はこれに追隨して 2008 年にコンセプトペーパーを発表した（European Medicines Agency (EMA), Committee for Human Medicinal Products for Human use (CHMP). Concept paper/recommendation on the need for revision of (CHMP) Note for guidance on the investigation of drug interactions. July 2008.）。2012 年 6 月に薬物相互作用に関するガイドラインの改定案を示し（European Medicine Agency (EMA), Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on the investigation of drug interactions. 21 June 2012.）、2013 年 1 月からはこれが有効化されている。日本では 2014 年 7 月に「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」の案が発表されたが、その後、国際的調和を図るなどの必要を生じ、2017 年 9 月には 2 度目のパブコメ募集が実施されたうえで、前述のように 2018 年 7 月に発出された。日本医療薬学会の学術第一小委員会のメンバーの何人かは、この活動に参加してきた。

(3) ガイドラインの特徴

このガイドラインは薬物動態学的相互作用に焦点を当てていることが特徴の1つである。薬力学的相互作用の評価方法は個別に検討するしかなく、系統的な方法を示しにくい。薬物動態にかかわる因子は多数あるが、重要なものは限られる。そこに作用するかどうかを系統的に調べることによって、薬物動態に関する薬物相互作用の発現を予測できる。薬物動態に影響を与える因子のうち、薬物代謝酵素の解説が特に系統的になされており、また近年研究が進んだトランスポーターについても大きなスペースが割かれている。加えて非臨床試験と臨床試験のそれぞれについて具体的な指針を多数示したことが重要な特徴である。

(4) 薬物相互作用薬の強度分類

ガイドラインには、薬物代謝酵素の阻害や誘導の強度分類の考え方が盛り込まれている。薬物代謝酵素の阻害作用によって、感度の高い基質薬のAUCを5倍以上に上昇させる阻害薬を「強い阻害薬」、2倍以上5倍未満に上昇させる阻害薬を「中程度の阻害薬」、1.25倍以上2倍未満に上昇させる阻害薬を「弱い阻害薬」とするものである。誘導薬でも同様の3段階分類が示されている。この分類は今後の添付文書を理解するうえで大変重要である。なぜなら、添付文書の記載法の一部はこの分類に基づき従来と変わる見込みだからである。つまり、今後の新薬の「併用注意」の記載は、特に最も重要な薬物代謝酵素であるCYP3Aがかかわる薬剤は多く、全ての薬剤名が記載されない場合がある。なお「併用禁忌」は、従来通り全ての薬剤名を列記して注意喚起される。

具体的には、CYP3Aの阻害や誘導を介して相互作用を与える薬の「併用注意」では、添付文書の「相互作用」欄にその強度が明記され、そのうえで「併用薬の添付文書を参照する旨」の記載がなされることがある。一方で基質薬は、CYP3Aで主に代謝される旨の記載が「相互作用」の冒頭に記載され、「併用注意」が相互作用薬の強度分類でなされることがある。具体的な薬剤名が省略される場合があるのは不親切にも思えるが、このように分類で指定することで、煩雑な記述を避け、新しく市場に出たばかりの薬剤であっても、適切

な注意喚起が可能となる。薬剤の分類は、今後いろいろな手段で公表される予定である。

(5) ガイドラインの活用と課題

薬によって安全域には違いがある。薬物動態の変化と臨床上のケアの必要性は別問題である。患者の状態によっても異なり、医療現場の判断が重要になる。強度分類を活用すればより合理的にその判断を行える。相互作用を与える側の薬にとって大事なのは薬物動態に及ぼす影響である。すなわち薬物代謝酵素の活性をどの程度変えるかが重要で、それを添付文書に記載する必要がある。一方、相互作用を受ける側の薬にとって大事なのは、血中濃度が何倍上がるかよりも、上がった時に臨床的な対処が必要かどうかであり、そこについては薬剤ごとに必要な対応は変わる可能性がある。

一方でガイドラインは現在の知識に基づいているので、知識が不十分な領域では記述があいまいになったり、暫定的に定められた点も少なくない。例えば、十分に薬物動態的变化が予測できるのはCYP代謝を介した相互作用で、従ってほかの代謝酵素やトランスポーターについては、前述の強度分類は時期尚早と判断され、取り入れられていない。もっと特殊な機構の相互作用の報告もあるが、現状では系統的対処は難しいと判断されている。これらは今後変化していく可能性がある。

もう1つ、日本医療薬学会にとってはもっと重要なガイドラインの問題点は、その理解のしにくさにあると思われる。医療の現場での対処や教育を目的にした文章ではないので、おそらく専門家でないと読み通すことさえ容易ではない。今後、このような小委員会の活動などを通じて、そのエッセンスが薬剤師に直接届くように、継続的な努力が必要であろう。

結 語

今後、改訂ガイドラインに沿って研究・開発され、その成果が添付文書にも反映された医薬品が次々と登場することになる。医療現場においては、それらの内容を十分に理解したうえで、薬物相互作用を適切に評価しマネジメントすることが重要である。本総説(2)および(3)では、薬物相

相互作用の対応事例・問題点に関する報告や特別な背景をもつ患者における考え方、相互作用研究（実験研究および調査研究）の事例や注意点等について解説する。

謝 辞

本総説の執筆の機会を与えてくださり、また原稿をご高閲くださいました日本医療薬学会学術委員長 山田清文氏に御礼申し上げます。また、アンケートへの回答にご協力いただきました方々に感謝致します。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 千葉 寛, チトクロームP450を介した薬物間相互作用, *ファルマシア*, 1995, **31**, 992-996.
- 2) Wienkers LC, Heath TG, Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data, *Nat Rev Drug Discov*, 2005, **4**, 825-833.
- 3) Ohno Y, Hisaka A, Suzuki H, General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the auc increase by coadministration of standard drugs, *Clin Pharmacokinet*, 2007, **46**, 681-696.
- 4) Ohno Y, Hisaka A, Ueno M, Suzuki H, General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from in vivo information, *Clin Pharmacokinet*, 2008, **47**, 669-680.
- 5) 鈴木洋史, 大野能之, 樋坂章博, “これからの薬物相互作用マネジメント 臨床を変えるpiscsの基本と実践”, じほう, 東京, 2014.
- 6) Hisaka A, Kusama M, Ohno Y, Sugiyama Y, Suzuki H, A proposal for a pharmacokinetic interaction significance classification system (PISCS) based on predicted drug exposure changes and its potential application to alert classifications in product labeling, *Clin Pharmacokinet*, 2009, **48**, 653-666.
- 7) Herbrecht R, Voriconazole: Therapeutic review of a new azole antifungal, *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2004, **2**, 485-497.
- 8) Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H, Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole, *Clin Pharmacokinet*, 2006, **45**, 649-663.
- 9) Niwa T, Shiraga T, Takagi A, Effect of antifungal drugs on cytochrome P450 (CYP) 2C9, CYP2C19, and CYP3A4 activities in human liver microsomes, *Biol Pharm Bull*, 2005, **28**, 1805-1808.
- 10) Saari TI, Laine K, Leino K, Valtonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT, Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam, *Clin Pharmacol Ther*, 2006, **79**, 362-370.
- 11) Marty FM, Lowry CM, Cutler CS, Campbell BJ, Fiumara K, Baden LR, Antin JH, Voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, **12**, 552-559.