3 種類以上の薬剤服用時の薬物間相互作用に関する後方視的検討 ～岡山県児島地区の保険薬局における多施設共同研究～

岡 夏未,^a 近藤真志,^b 松原秀樹,^c 出石啓治,^d 田坂祐一^{*,a}

Potential Drug-Drug Interactions among Three or More Drugs: A Retrospective Multi-center Study in Pharmacies in the Kojima Region, Okayama

Natsumi Oka,^a Masashi Kondo,^b Hideki Matsubara,^c Keiji Izushi,^d and Yuichi Tasaka^{*,a}

^aLaboratory of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Shujitsu University; 1-6-1 Nishigawara, Naka-ku, Okayama 703-8516, Japan; ^bWith Pharmacy; 1-1-9 Kojimaajino, Kurashiki, Okayama 711-0913, Japan; ^cFuji Pharmacy; 2-7-25 Kojimaajinokami, Kurashiki, Okayama 711-0917, Japan; and ^dIzushi Pharmacy; 1-88 Kojimaekimae, Kurashiki, Okayama 711-0921, Japan.

(Received November 17, 2020; Accepted April 12, 2021)

Drug-drug interactions (DDIs) are responsible for an increase in the incidence of adverse drug reactions. Although CYP is known to be involved in metabolic processes, the DDIs among three or more drugs that involve the same CYP molecular species have not been fully investigated. In this study, we retrospectively examined the relationship between the number of drugs and potential DDIs in metabolic processes involving CYPs in patients who picked up their prescribed drugs at 11 pharmacies in the Kojima Branch of the Okayama Pharmaceutical Association. We found that 66.5% of the 924 patients had potential DDIs; more than half of the patients who took six or more drugs had potential DDIs among three or more drugs. The mean number of CYP3A4-related drugs involved in potential DDIs was 3.52 ± 1.56 in patients who took seven drugs, suggesting the need for careful monitoring of specific symptoms and blood test results for the early detection of adverse drug reactions caused by DDIs among three or more drugs.

Key words—drug-drug interaction; CYP; adverse drug reaction

緒 言

わが国における診療報酬明細書（医科入院外）及び調剤報酬明細書 1 件あたりの薬剤種類数は院内・院外処方ともに平均で 3 種類以上である。¹⁾ 特に、高齢者では加齢による生理的な変化に加え、複数の併存疾患に対する治療のため服用薬剤数が増加する傾向にあり、それに伴い薬物間相互作用（drug-drug interaction; DDI）や薬物有害反応（adverse drug reaction; ADR）などが生じ易くなる。実際に、65 歳以上の入院患者において、6 剤以上を服用している患者では 1-3 剤を服用している患者に比べ ADR の発生率が有意に上昇することが報告されている。²⁾ ADR は追加薬物治療あるいは入院の増加、入院期間の延長、生活の質の低下を引き起こし、医療費を増加させる。^{3,4)} 一方、DDI は ADR を増加さ

せる要因となるが、事前に DDI を確認することにより回避可能な ADR の回避につながる可能性が報告されている。^{4,5)} したがって、DDI に関する知見は臨床現場において極めて重要な医薬品情報の 1 つである。

DDI の約 40% は薬物動態学的相互作用であり、そのほとんどに CYP が関与していると考えられている。⁶⁾ また、「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」では、医薬品開発における CYP が関与する DDI の検討及び情報提供は、臨床現場における DDI による ADR の回避に寄与できるとされている。⁷⁾ 一方で、現在の添付文書に記載がある DDI はいずれも 2 薬剤間に関するものであり、実臨床においては 3 種類以上の代謝過程に同一の CYP 分子種が関与する薬剤が併用される場合も少なくないと考えられるが、その頻度や影響は不明である。そのため、現在の DDI に関する医薬品情報のみでは添付文書に記載がない、あるいは 2 薬剤間の DDI 発生時よりも重篤な副作用が発

^a就実大学薬学部臨床薬学研究室, ^bウイズ薬局, ^c富士薬局, ^dいずし薬局

*e-mail: you-tasa@shujitsu.ac.jp

生する可能性は否定できず、医薬品適正使用の観点から CYP が関与する DDI の実際に関する更なる知見が望まれる。そこで本研究では、服用薬剤数と代謝過程における DDI の現状について後方視的に調査した。

方 法

1. 調査対象 調査対象期間は 2020 年 4 月 6 日-12 日の 7 日間とし、この期間内に岡山県薬剤師会児島支部に所属する保険薬局 11 施設（いずし薬局、ウイズ薬局児島店、幸観堂薬局、幸観堂薬局味野店、児島あい薬局、児島ひかり薬局、サカエ薬局児島店、富士薬局、ミモザ薬局、らくだ薬局、わかば薬局駅前店）で調剤を受けた患者を対象とした。ただし、本研究では外用薬及び 1 種類の薬剤のみを服用している患者は対象から除外した。

2. 調査項目及び調査方法 調査項目は年齢、性別及び服用薬剤（一般名、1 回服用量、用法）とし、Microsoft Excel を用いて作成したフォーマットに転記する形で収集した。また、これらの情報は各保険薬局においてフォーマットに入力され、収集した内容には患者の氏名、生年月日など患者個人を特定できる情報は含まれない。

3. 解析方法 各薬剤の代謝経路は、それぞれの先発医薬品の添付文書及びインタビューフォーム (IF) を用いて調査した。また、代謝過程における CYP 分子種の関与は、阻害・競合・誘導に分類し、「基質となる」と記載されている場合は競合に分類した。なお、対象薬剤が配合剤の場合は、含まれる各有効成分の代謝経路を確認し、それぞれを 1 薬剤として（2 成分が含まれる配合剤であれば 2 薬剤として）解析を行った。ただし、PL[®]配合顆粒など含まれる複数の有効成分が単独では上市されていない配合剤については、1 製剤を 1 薬剤として解析を行った。本研究においては、服用薬剤中に同一の CYP 分子種における競合が 2 つ以上含まれる場合、及び競合と阻害が含まれる場合を代謝過程における「潜在的 DDI あり」と定義した。なお、本研究では、誘導（酵素誘導）の影響については添付文書あるいは IF の情報のみからでは競合・阻害へ与える影響が不明であるため、検討から除外した。

また、本研究においては「薬局におけるハイリスク薬の薬学的管理指導に関する業務ガイドライン

Table 1. Characteristics of Patients, According to a) Sex and b) Age

Number and percentage of cases		
a) Sex		
Male	404	43.7%
Female	520	56.3%
Overall	924	100.0%
b) Age (years)		
0-9	6	0.7%
10-19	2	0.2%
20-29	4	0.4%
30-39	13	1.4%
40-49	47	5.1%
50-59	75	8.1%
60-69	173	18.7%
70-79	326	35.3%
80-89	241	26.1%
90+	37	4.0%
Overall	924	100.0%
65+	719	77.8%

(第 2 版)」⁸⁾に基づき、抗悪性腫瘍剤、免疫抑制剤、不整脈用剤、抗てんかん剤、血液凝固阻止剤、ジギタリス製剤、テオフィリン製剤、精神神経用剤、糖尿病用剤、膵臓ホルモン剤、及び抗 HIV 用剤をハイリスク薬と定義して解析を行った。

4. 倫理的配慮 本研究は、厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、就実大学・就実短期大学 教育・研究倫理安全委員会（受付番号 205）の承認を得て実施した。

結 果

1. 患者背景 本研究の対象患者は 924 名であり、男性 404 名 (43.7%)、女性 520 名 (56.3%) であった。対象患者の年齢構成は 0-9 歳が 6 名 (0.7%)、10-19 歳が 2 名 (0.2%)、20-29 歳が 4 名 (0.4%)、30-39 歳が 13 名 (1.4%)、40-49 歳が 47 名 (5.1%)、50-59 歳が 75 名 (8.1%)、60-69 歳が 173 名 (18.7%)、70-79 歳が 326 名 (35.3%)、80-89 歳が 241 名 (26.1%)、90 歳以上が 37 名 (4.0%) であった。また、65 歳以上は 719 名であり、全体の 77.8% を占めた (Table 1)。服用薬剤数は延べ 4211 薬剤 (371 種類)、平均服用薬剤数は 4.5 剤であった。

2. 潜在的 DDI の発生頻度 対象患者 924 名のうち 614 名 (66.5%) に代謝過程における潜在的

Fig. 1. Incidence of Drug-Drug Interactions Involving CYPs

Drug-drug interactions between two or more drugs, the metabolic processes of which involved the same CYP species (solid line). Drug-drug interactions among three or more drugs, the metabolic processes of which involved the same CYP species (dotted line). The number of patients is indicated in parentheses.

DDIがあると判断された。Figure 1には服用薬剤数に応じた潜在的DDIの発生頻度を示す。潜在的DDIの発生頻度は服用薬剤数が増加するほど高くなる傾向であり、代謝過程に同一のCYP分子種が関与する2種類以上の薬剤による潜在的DDIの発生頻度は服用薬剤数が6剤の場合は93.7%、7剤の場合は93.4%、8剤以上の場合は96.9%と服用薬剤数が6剤以上の場合ではいずれも90%を超えていた。また、代謝過程に同一のCYP分子種が関与する3種類以上の薬剤による潜在的DDIは、服用薬剤数が6剤の場合は67.4%、7剤の場合は82.0%、8剤以上の場合は85.7%と服用薬剤数が6剤以上の患者の半数以上で認められた。

3. 潜在的DDIに関与したCYP分子種の特徴

服用薬剤数に応じた患者あたりの潜在的DDIに関与したCYP分子種の数とFig. 2に示す。潜在的DDIの発生頻度と同様に、潜在的DDIに関与したCYP分子種数は薬剤数の増加に伴い増加する傾向が認められた。特に、2種類以上の薬剤による潜在的DDIを対象とすると、関与するCYP分子種数は服用薬剤数が7剤以上では2を超えていた。

服用薬剤数と潜在的DDIに関与したCYP分子種の数の関係をFig. 3に示す。いずれの服用薬剤数においても潜在的DDIに関与するCYP分子種は主にCYP3A4であった。CYP3A4に関与する薬剤の服用数は、服用薬剤数が7剤の患者においては平均 3.52 ± 1.56 剤であり、これは7剤服用する患者ではCYP3A4関連の潜在的DDIに関与した薬

Fig. 2. Relationship between the Number of CYPs Involved in Drug-Drug Interactions and the Number of Drugs

Drug-drug interactions between two or more drugs, the metabolic processes of which involved the same CYP species (solid line). Drug-drug interactions among three or more drugs, the metabolic processes of which involved the same CYP species (dotted line). The number of patients is indicated in parentheses.

剤を平均3.52剤服用していたことを示している。同様に、8剤以上の患者においては平均 4.20 ± 1.78 剤の潜在的DDIに関与した代謝過程にCYP3A4が関与する薬剤を服用していた。

4. 潜在的DDIに関与した薬剤の特徴 本研究においては164種類の薬剤が潜在的DDIに関与しており、医薬品コードに基づき分類した結果、中枢神経系用薬が29.9%と最も多く、ついで循環器官用薬24.4%、その他の代謝性医薬品9.8%の順であった。また、164種類の薬剤のうち61種類(37.2%)がハイリスク薬であり、精神神経用薬23種類、糖尿病用薬13種類、不整脈用薬9種類が含まれた。一方で、処方された場合に潜在的DDIに関与する頻度を調査したところ、アルカロイド系麻薬(コデインリン酸塩水和物など)100.0%(2/2件)、泌尿生殖器官(タムスロシン塩酸塩など)及び肛門用薬(メリロートエキスなど)84.1%(58/69件)、腫瘍用薬(ゲフィチニブなど)83.3%(5/6件)、抗生物質製剤(クラリスロマイシンなど)78.6%(11/14件)、アレルギー用薬(エピナスチン塩酸塩など)78.4%(87/111件)、中枢神経系用薬(ゾピクロンなど)76.1%(325/427件)であった。また、潜在的DDIに関与した延べ1970薬剤のうち潜在的DDIに関与した回数が多い薬剤は、アムロジピンベシル酸塩(233件、循環器官用薬、CYP3A4)、ロスバスタチンカルシウム(126件、循環器官用薬、CYP2C9・2C19・2D6・3A4)、ア

Fig. 3. Relationship between the Types of CYP Species Involved in Drug-Drug Interactions and the Total Number of Drugs Taken by the Patient

Each number shows the average number of drugs involved in potential DDIs taken by the patients. Values are mean ± S.D. A blank cell indicates the mean value is under 0.10. Only CYP molecular species that were involved in drug-drug interactions in this study are shown. The number of patients is indicated in parentheses.

トルバスタチンカルシウム水和物 (83 件, 循環器官用薬, CYP3A4), ビソプロロールフマル酸塩 (77 件, 循環器官用薬, CYP2D6・3A4), ランソプラゾール (76 件, 消化器官用薬, CYP2C19・3A4) であり, いずれの薬剤においても CYP3A4 が関与していた (Table 2).

考 察

医薬品による副作用を予測し, 未然回避や早期発見による重篤化回避につなげるために, DDI に関する知見は極めて重要である. しかし, 現在の添付文書に記載された DDI は 2 薬剤間に関するものであり, 実臨床においては 3 種類以上の薬剤による DDI に関する知見が望まれる. そこで本研究では, 代謝過程に CYP が関与する薬剤に着目し, 服用薬剤数と代謝過程における DDI の関係について後方視的に調査した.

本研究における平均服用薬剤数は 4.5 剤と厚生労働省による報告¹⁾より多い結果となった. これは, 本研究においては 2 剤以上を服用している患者を対象としたことが影響したと考えられる. また, 対象患者の 77.8% が 65 歳以上と高齢者が多く, 研究を実施した地域の特徴を反映している結果であると思

Table 2. Top 10 Drugs in Which Frequently Involved in Potential Drug-Drug Interactions

Objective drug	Number of cases	CYP molecular species which involved in potential DDIs	
1 Amlodipine Besilate	233	3A4	C
2 Rosuvastatin Calcium	126	2C9, 2C19, 3A4, 2D6	C C・I
3 Atorvastatin Calcium Hydrate	83	3A4	C
4 Bisoprolol Fumarate	77	2D6, 3A4	C
5 Lansoprazole	76	2C19, 3A4	C
6 Febuxostat	57	1A1, 1A2, 2C8, 2C9, 3A4, 3A5	C
7 Pitavastatin Calcium Hydrate	53	2C9	C
8 Nifedipine	51	3A4	C
9 Rebamipide	47	3A4	C
10 Esomeprazole Magnesium Hydrate	46	2C19, 3A4	C
10 Brotizolam	46	3A4	C

C: competing interaction, I: inhibitory interaction.

われる. 実際に, 平成 28 年度の 75 歳以上の院外処方 1 件あたりにおける薬剤種類数が 4.64 種類であること¹⁾は, 本結果の妥当性を支持するものである. 服用薬剤における潜在的 DDI の発生頻度を調査したところ, 66.5% の患者に代謝過程における

CYP が関与する潜在的 DDI が認められた。以前の研究では、入院患者及び外来処方における潜在的 DDI は 10 % 程度であったことが報告されており,^{9,10)} 本研究ではこの数値よりも高い頻度で潜在的 DDI が確認された。これは、本研究においては対象者は 65 歳以上の割合が 77.8 % と高く、1 剤のみの処方を調査対象から除外していることによると考えられる。一方で、5 剤以上を服用する 65 歳以上の入院患者を対象とした検討では、潜在的 DDI の発生頻度は 80 % を超えていたことが示されており,¹¹⁾ この結果は、特に 2 種類以上の薬剤による潜在的 DDI に関する本研究結果を支持するものである。本研究では 1 剤のみの処方を調査対象から除外しているため、本研究における処方薬の薬効分類等の概要を全国規模の処方データと比較検討をすることはできない。しかしながら、高齢化の進展に伴い服用薬剤数が増加し、それにより DDI の発生率が上昇する可能性を考慮すると、本研究により得られた結果は、わが国における DDI と ADR の関連を考察する上で有用であると考えられる。

DDI の発生頻度と服用薬剤数の関連について調査したところ、潜在的 DDI の発生頻度は服用薬剤数が増えるに従って上昇しており、潜在的 DDI に関与する CYP 分子種の数においても同様の傾向であった。医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database; JADER) を用いて抗凝固薬を投与されている心房細動患者における出血率と DDI の関連について検討した研究では、薬物動態学的 DDI を有する患者では、DDI を有しない患者に比べて出血率は 1.74 倍であったことが示されている。¹²⁾ これらのことから、服用薬剤数が増加することで潜在的 DDI の発生頻度が高くなる、あるいは DDI の強度が強まることにより、実際の ADR 発生頻度も高くなる可能性が推察される。以前の研究において、服用薬剤数が 6 剤以上では ADR の発生率が有意に上昇することが報告されている。²⁾ 本研究では、6 剤以上服用する患者の半数以上で 3 種類以上の薬剤による潜在的 DDI が認められ、さらに、7 剤以上服用する患者では CYP3A4 関連の潜在的 DDI に関与した薬剤を平均で 3 種類以上服用していた。したがって、本研究で得られたこれらの知見は、代謝過程に同一の CYP 分子種が関与する 3 種類以上の薬剤による DDI が

ADR の発生率に一定の影響を与えている可能性を示唆していると考えられる。一方、CYP3A4 に加え複数の代謝経路を有する薬剤の場合、代謝過程に同一の CYP 分子種が関与する薬剤を併用したことによりかならずしも血中濃度が上昇するとは言いきれず、これは本研究における研究限界の 1 つである。また、3 種類以上の薬剤による DDI と ADR の関連については十分には検討されておらず、ADR の発生率や重篤度等について更なる検討が必要であるが、ADR の発生に寄与する可能性のある因子を抽出し、注意深くモニタリングを行うことは臨床重要であると考えられる。

潜在的 DDI に関与した薬剤の薬効分類別では、中枢神経系用薬、循環器官用薬、及びその他の代謝性医薬品が多く、これまでに DDI を起こし易い薬剤として報告されているメトトレキサート (腫瘍用薬)、ワルファリン (血液・体液用薬) とは異なるものであった。⁹⁾ これは、本研究においてメトトレキサートは添付文書及び IF のみでは関与する CYP 分子種を特定できなかったため、ワルファリンは服用患者が 16 名であったことなど、本研究の手法や患者背景も影響していると思われる。処方された場合に潜在的 DDI に関与した頻度の高い薬剤としては、アルカロイド系麻薬 (コデインリン酸塩水和物など)、抗生物質製剤 (クラリスロマイシンなど)、及びアレルギー用薬 (エピナスチン塩酸塩など) といった感冒症状などで一時的に服用することが多い薬剤が多いことが示された。そのため、常用薬に加えてこれらの薬剤が処方された場合は、DDI により ADR のリスクが高くなる可能性がある。本研究結果に基づき、処方された場合に潜在的 DDI に関与する頻度の高い薬剤、あるいは潜在的 DDI に関与する薬剤のうち処方頻度の高いものをあらかじめ把握することは、臨床現場における 3 種類以上の薬剤による DDI に起因する副作用の早期発見のためにより注意深いモニタリングなどへの活用につながると考えられる。

本研究は、外来患者を対象に服用薬剤数と CYP が関与する代謝過程における DDI の関係について年齢や診療科の制限を設けることなく幅広く調査し、6 剤以上を服用する患者の半数以上で 3 種類以上の薬剤による潜在的 DDI が発生していること、すなわち、同一の CYP 分子種が潜在的 DDI に関与し

た薬剤が3種類以上投与されていたことを見出した。また、特に7剤以上を服用する患者では代謝過程にCYP3A4が関与する潜在的DDIに関与した薬剤を平均3種類以上内服しており、3種類以上の薬剤が関与するDDIによる副作用早期発見の観点から注意深く服用後のモニタリングを実施することの必要性が示唆された。さらに、処方された場合に潜在的DDIに関与する頻度が高い薬剤は、アルカロイド系麻薬や抗生物質製剤、アレルギー用薬など一時的な服用を目的として処方される場合のある薬剤が含まれていることが示され、これらの薬剤と常用薬のDDIにより、特に、これらの薬剤単独あるいは常用薬のみの服用時には問題とならないADRの発生に注意することの必要性が示唆された。一方で、今回の検討では薬剤による酵素誘導についてはDDIの対象から除外しており、患者背景や解析手法におけるいくつかの研究限界から、完全には実際のDDIの有無を反映できていない可能性は否定できない。そのため、同一のCYP分子種がDDIに関与する3種類以上の薬剤が併用された場合のADRについて、その発生率や重篤度、ADRの発生率を上昇させる医薬品の組合せ等の前向きコホート研究による詳細な検討が必要である。しかしながら、本研究結果は実臨床におけるDDIに関する重要な知見であり、本研究結果に基づく服用後の自覚症状や血液検査結果等の注意深いモニタリングにより安全な薬物治療の提供につながると期待される。

謝辞 本研究を実施するにあたり、ご協力を賜りました岡山県薬剤師会児島支部の保険薬局の皆様にご礼申し上げます。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Ministry of Health, Labour and Welfare. “Statistics of Medical Care Activities in Public Health Insurance.”: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/26-19c.html>, cited 4 October, 2020.
- 2) Kojima T., Akishita M., Kameyama Y., Yamaguchi K., Yamamoto H., Eto M., Ouchi Y., *Geriatr. Gerontol. Int.*, **12**, 761–762 (2012).
- 3) Perrone V., Conti V., Venegoni M., Scotto S., Degli Esposti L., Sangiorgi D., Prestini L., Radice S., Clementi E., Vighi G., *Clinicoecon Outcomes Res.*, **6**, 505–514 (2014).
- 4) Giardina C., Cutroneo P. M., Mocciano E., Russo G. T., Mandraffino G., Basile G., Rapisarda F., Ferrara R., Spina E., Arcoraci V., *Front. Pharmacol.*, **9**, 1–12 (2018).
- 5) Dechanont S., Maphanta S., Butthum B., Kongkaew C., *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **23**, 489–497 (2014).
- 6) The First Academic Subcommittee of Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences. “How to Manage Drug Interactions in Clinical Settings.”: <https://jsphcs.jp/file/asc1.pdf>, cited 4 October, 2020.
- 7) Ministry of Health, Labour and Welfare. “Guideline on drug interaction for drug development and appropriate provision of information.”: <https://www.pmda.go.jp/files/000225191.pdf>, cited 4 September, 2020.
- 8) Japan Pharmaceutical Association: https://www.nichiyaku.or.jp/assets/uploads/pharmacy-info/high_risk_guideline_2nd.pdf, cited 4 October, 2020.
- 9) Toivo T. M., Mikkola J. A., Laine K., Airaksinen M., *Res. Social Adm. Pharm.*, **12**, 559–568 (2016).
- 10) Gonzaga de Andrade Santos T. N., Mendonça da Cruz Macieira G., Cardoso Sodré Alves B. M., Onozato T., Cunha Cardoso G., Ferreira Nascimento M. T., Saquete Martins-Filho P. R., Pereira de Lyra D. Jr., Oliveira Filho A. D., *PLoS One*, **15**, e0235353 (2020).
- 11) Doan J., Zakrzewski-Jakubiak H., Roy J., Turgeon J., Tannenbaum C., *Ann. Pharmacother.*, **47**, 324–332 (2013).
- 12) Momo K., Kobayashi H., Sugiura Y., Yasu T., Koinuma M., Kuroda S. I., *PLoS One*, **14**, e0225297 (2019).