

日本の医薬品添付文書におけるCYPに関する情報の解析研究

平田睦子[#], 齋藤充生, 浦野 勉, 三宅真二, 長谷川隆一Improvement of Package Insert CYP Information
for Prescription Drugs Marketed in JapanMutsuko Hirata-Koizumi, Mitsuo Saito, Tsutomu Urano,
Shinji Miyake and Ryuichi Hasegawa

In clinical practice, one drug is frequently used in combination with one or more other drugs, rather than as a sole regimen, and therefore healthcare providers need to carefully consider drug interactions. As mechanisms of drug interactions, metabolic enzymes of drugs are seen as one of the most likely interactive sites, where a majority of drugs are metabolized by cytochrome P450 (CYP). For this reason, providing appropriate information on CYP in package inserts is of grave importance. In fact, the package insert is the primary tool for supplying information on drugs to healthcare providers. The present study was designed to determine how many package inserts of prescription drugs marketed in Japan were providing CYP information. We searched the April 2003 version of "Drugs in Japan DB," which listed 2,022 prescription drugs, and found that only 239 package inserts (11.8%) mentioned CYP information and that only 194 (9.6%) specified CYP isozymes. To assess the improvement of package inserts, we searched "Drugs in Japan DB" from the January 2000 version to the April 2003 version. We found that CYP information had increased year by year (eg, 7.8-11.8% annually). For newly approved drugs, an analysis of the relationship between approval year and CYP information in package inserts (April 2003 version) revealed that recently approved drugs had more CYP information (eg, 45.5-51.3% of drugs in 1999-2002, compared to 6.8-26.1% in 1991-1996). A search for regulatory review documents for new drugs approved from 1999 to 2002 suggested that this recent improvement could be related to the increased number of studies identifying CYP isozymes involved in the metabolism or interaction with other drugs. Another reason for the recent improvement may be the fact that the guideline for package inserts for prescription drugs was revised in 1997, and the guidelines for drug interaction and pharmacokinetic studies were published between 1997 and 1999.

Key Words: package insert, CYP information, CYP isozyme, prescription drug

(Received May 31, 2005)

緒言

医薬品は臨床において単独で投与されるよりむしろ併用して用いられることが多く、このような場合、併用した医薬品間の相互作用に十分に注意を払う必要がある。医療従事者が医薬品の有効性および安全性に関わる情報を入手するための第一の手段は添付文書であり、医薬品適正使用の観点から、相互作用に関する適切な情報が添付文書に記載されていることが必要である。

医薬品の相互作用は、その機序により薬力学的相互作用と薬物動態学的相互作用に分けられるが、実際に報告

されている相互作用のうち約60%は後者であり、また、その約65%は代謝部位で起きると考えられている¹⁾。近年、代謝部位における相互作用が要因で起きた副作用により、いくつかの医薬品が販売中止となっている。米国および欧州諸国で販売されていたカルシウム拮抗剤 mibefradil は、強力なチトクローム P450 (CYP) 3A4 阻害作用を持つことが知られており、承認後約1年の間に多くの医薬品との著しい相互作用が報告されたことから、1998年に販売中止となった^{2,3)}。また、日本を始め、世界各国で消化管機能調整薬として広く使用されていた cisapride は、その重篤な副作用 (QT 延長および致死的心室性不整脈) から、2000年に販売中止もしくは停止となった³⁾。報告された cisapride の副作用のうち、多くが CYP を阻害する医薬品もしくは QT 間隔を延長する薬剤を併用したために生じたと考えられている⁴⁾。

[#]To whom correspondence should be addressed: Mutsuko Hirata-Koizumi; Kamiyoga-1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.561; Fax: 03-3700-9788; E-mail: mkoizumi@nihs.go.jp

この様に代謝部位における相互作用は、時に重篤な結果を招くことがあり、こうした相互作用による被害を防ぐためには、それぞれの医薬品の代謝および相互作用に関わる代謝酵素に関する情報が必須と考えられる。医薬品の代謝に関しては、CYPが重要な役割を果たしており、代謝部位における相互作用のうち9割以上がCYPを介したものと考えられている¹⁾。CYPについては、近年、その分子種を含め、多くの研究成果が公表されてきており、その研究情報が適正に添付文書に反映されていることが必要と考えられる。しかしながら、全医薬品添付文書にわたるCYPの記載状況の調査は現在までに行われていない。そこで、本研究では、日本の医薬品添付文書におけるCYP関連情報の提供状況を調査した。

研究方法

各調査で対象とした医薬品、医薬品数およびその情報源をTable1に示す。

最初に、2003年4月版日本医薬品集DB⁵⁾を用いて、日本で販売されている医療用医薬品の添付文書におけるCYP関連情報の記載状況の調査を行った。次に2000年1月版、2001年4月版、2002年10月版の日本医薬品集DB⁶⁻⁸⁾を用いて、CYP関連情報の記載状況の年次ごとの変化を調査した。関連情報として抱合および薬剤トランスポーターに関連した情報の記載状況についても同様の調査を行った。

さらに、1991年から2000年までの各年に承認された新有効成分含有医薬品名を医薬品製造指針⁹⁾から、2001年および2002年に承認された新有効成分含有医薬品名を医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（現在の医薬品医療機器総合機構）の「医薬品情報提供ホームページ」¹⁰⁾から入手し、日本医薬品集DB（2003年4月版⁵⁾を用いて、医薬品の承認取得年と添付文書中のCYP関連情報の記載状況との関連性を調査した。

最後に、添付文書に掲載されているCYP関連情報の情報源として、承認申請時に代謝および他剤との相互作用に関与するCYP分子種の特定を目的とした検討がどの程度行われているのか、また、その検討結果がどの程度添付文書に反映されているのか調査を行った。調査対象は、「医薬品情報提供ホームページ」¹⁰⁾より承認審査報告書の入手が可能な1999年9月から2002年までに承認された新有効成分含有医薬品の中で日本医薬品集DB（2003年4月版⁵⁾に掲載されている医薬品とし、承認審査報告書におけるヒトの肝ミクロソームもしくはヒトCYP発現系を用いた試験の報告の有無を調べた。添付文書への反映状況については日本医薬品集DB（2003年4月版⁵⁾を用いて調査した。

研究結果

1. 医薬品添付文書におけるCYP関連情報の記載状況

CYPについては、添付文書中では“チトクロームP450”、“チトクロームP・450”、“薬物代謝酵素CYP”など様々な用語が用いられていた。そこで、本研究では、“CYP”、“P450”、“P・450”または“チトクローム”が添付文書中に記載されている医薬品を“CYP関連情報の記載がある医薬品”とし、調査を進めた。

その結果、239種の医薬品（11.8%）の添付文書中にCYP関連情報の記載が認められた。一方、194種の医薬品（9.6%）の添付文書中にCYP分子種が記載されていたが、添付文書中には、“主要代謝物の生成にはCYPの関与は認められなかった”、“本剤はCYPを障害/誘導しない”、など、CYPの関与を否定する記載がみられたため、代謝および他剤との相互作用に関与するCYP分子種（関与のあるCYP分子種）についての記載のみに焦点を絞って再調査を行った。その結果をFig.1に示す。添付文書中に関与のあるCYP分子種の記載がみられた医薬品は188種（9.3%）であった。添付

Table.1 各調査で対象とした医薬品および情報源

対象医薬品	対象医薬品数	情報源
添付文書におけるCYPおよびその他の関連情報の記載状況		
日本で販売されている医療用医薬品（2003年4月現在）	2022	2003年4月版DB ⁵⁾
添付文書におけるCYPおよびその他の関連情報の記載状況の年次変化		
日本で販売されている医療用医薬品（2000年1月現在）	2044	2000年1月版DB ⁶⁾
日本で販売されている医療用医薬品（2001年4月現在）	2039	2001年4月版DB ⁷⁾
日本で販売されている医療用医薬品（2002年10月現在）	2021	2002年10月版DB ⁸⁾
医薬品の承認取得年と添付文書におけるCYP関連情報記載状況との関連性		
1991年から2002年までに日本で承認された新有効成分含有医薬品	347	医薬品製造指針 ⁹⁾ 医薬品情報提供ホームページ ¹⁰⁾ 2003年4月版DB ⁵⁾
新薬承認審査報告書におけるCYP分子種の特定を目的とした試験の実施状況		
1999年9月から2002年までに日本で承認された新有効成分含有医薬品	95	医薬品情報提供ホームページ ¹⁰⁾ 2003年4月版DB ⁵⁾

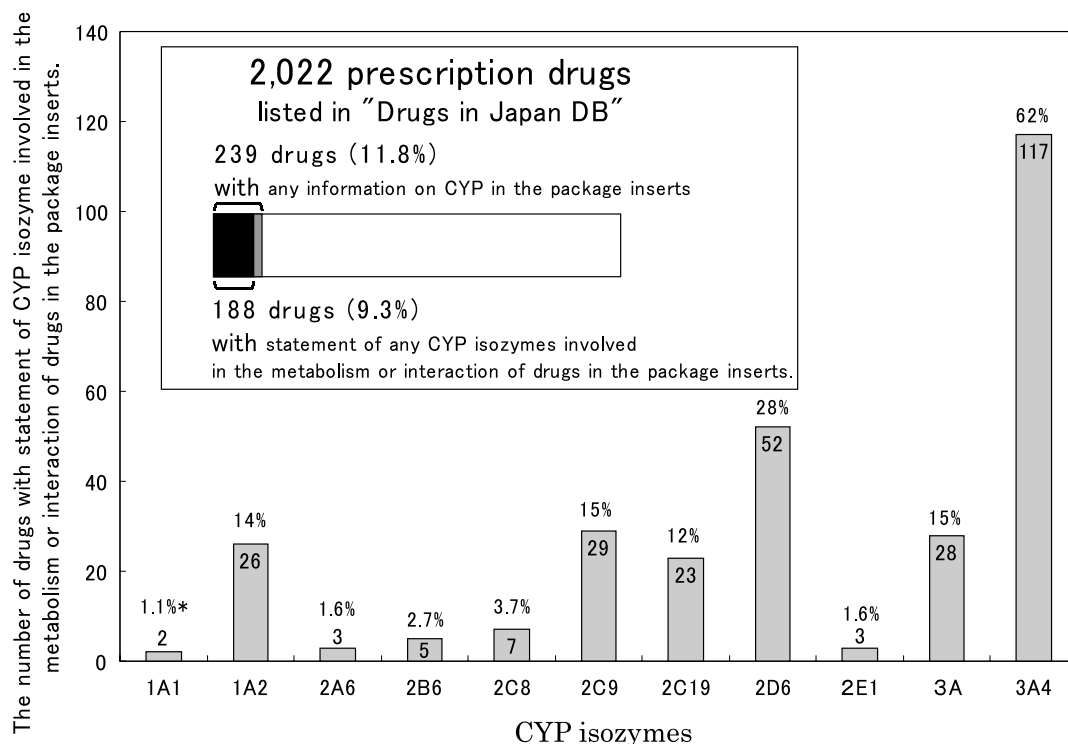


Fig.1 The number of drugs with statement of CYP isozymes involved in the metabolism or interaction with other drugs in the package inserts, with respect to each of the isozymes.

The April 2003 version of "Drugs in Japan DB" was searched to count the number of drugs with statement of each CYP isozyme, by which the drugs are metabolized or at which the drugs interact with other drugs. As the rest of CYP isozymes shown in this figure, CYP1A (the number of drugs: 1), CYP2B (1), CYP2C (2), CYP2C18 (2), CYP3A5 (1) and CYP24 (1) were also mentioned in package inserts.

* : Percentage to 188 drugs with statement of any of the CYP isozymes involved in the metabolism or interaction with other drugs in the package inserts

本文中に関与がある旨が最も多く記載されていたCYP分子種はCYP3A4(117種, 添付本文中に関与のあるCYP分子種が記載されている医薬品188種中の62%)で, 次いで, CYP2D6(52種, 28%), CYP2C9(29種, 15%), CYP1A2(26種, 14%), CYP2C19(23種, 12%)の記載が多く認められた。

2. 医薬品添付文書におけるCYP関連情報の記載状況の年次変化 (Fig.2)

添付文書中にCYPに関連した記載, またCYP分子種の記載がある医薬品数は年次ごとに増加しており, 2000年から2003年の約3年間で2倍近くとなっていた。主なCYP分子種, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19の記載状況の年次推移を調査した結果, 添付文書中に各分子種が記載されている医薬品数はそれぞれ約3年間で2から3倍増加したが, 分子種間での違いはみられなかった。

3. 医薬品添付文書におけるその他関連情報の記載状況およびその年次変化

添付文書中に, “抱合”の記載がみられた医薬品は

265種あり, 特に“グルクロン酸抱合”(176種)および“硫酸抱合”(29種)の記載が多く認められた。一方, 添付文書中に“トランスポーター”の記載が認められた医薬品は3種のみであり, P-糖タンパク質に関しては7種の医薬品の添付文書で記載がみられた。

2000年1月版DB⁶⁾を用いて調査した結果, 255種の医薬品(12.5%)の添付文書中に“抱合”の記載, 167種(8.2%)の医薬品の添付文書中に“グルクロン酸抱合”の記載が認められ, この約3年間で抱合に関する記載状況はほとんど変化していなかった。P-糖タンパク質を含む薬剤トランスポーターに関する情報については, 2000年1月版DB⁶⁾を用いた調査では, 添付文書中に全く記載がみられなかったため, その後, 初めて記載が行われたことになる。

4. 医薬品の承認取得年と添付文書におけるCYP関連情報記載状況との関連性 (Fig.3)

CYP関連情報の記載は, 1991-96年に承認されたものでは7-26%, 1999-2002年のものでは46-51%の医薬品の添付文書中にみられ, 特に1996-1999年の間に大幅な増加が認められた。

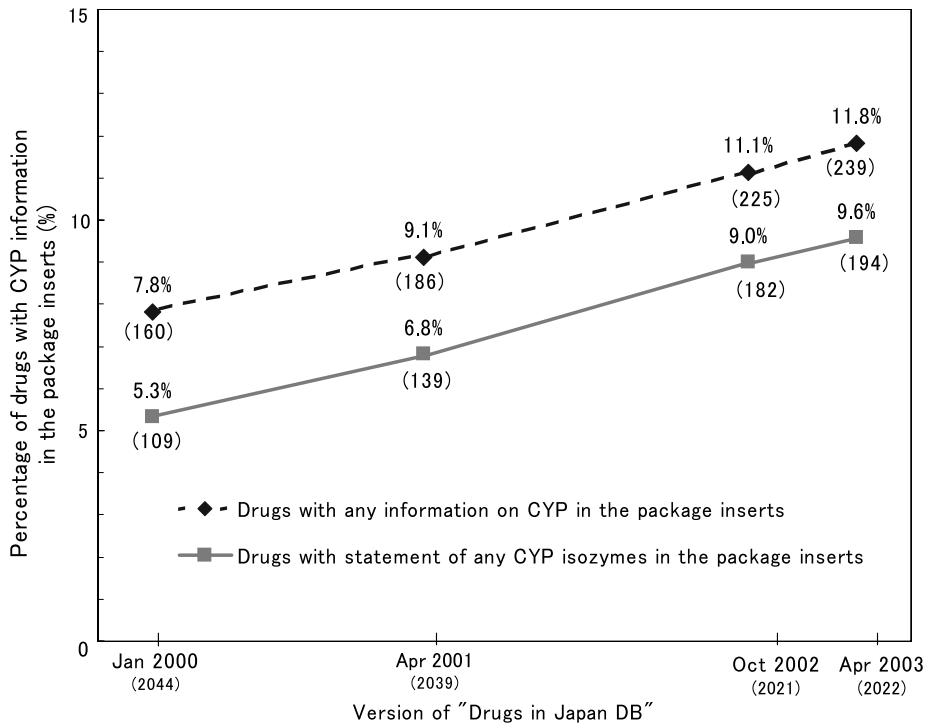


Fig.2 Linear increment in the ratio of drugs with CYP information in the package inserts from 2000 to 2003.

The January 2000 version, the April 2001 version, the October 2002 version and the April 2003 version of "Drugs in Japan in DB" were searched to count the number of drugs with information on CYP or CYP isozymes in the package inserts. The parenthesis inside the figure indicates the number of drugs with any information on CYP or CYP isozymes in the package inserts. The parenthesis below the horizontal axis indicates the number of all drugs listed in each version of "Drugs in Japan in DB".

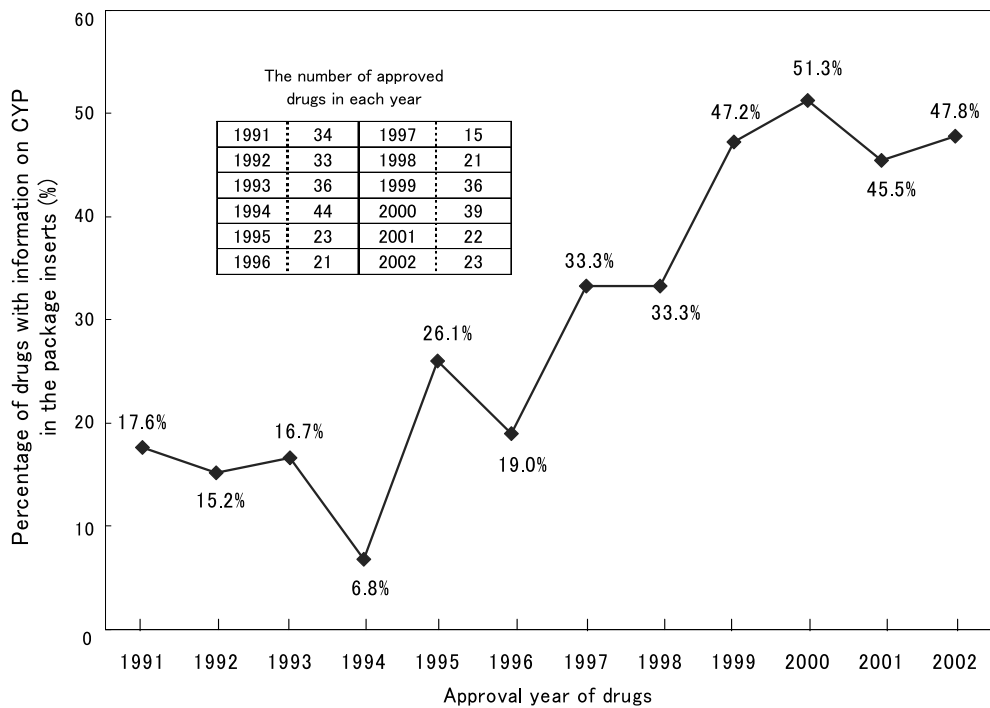


Fig.3 The number of annually approved drugs and change in the ratio of drugs with CYP information in the package inserts by the approval year. For drugs with new active ingredients approved from 1991 to 2002, the package inserts were searched for any information on CYP, using the April 2003 version of "Drugs in Japan DB". The number of drugs with any information on CYP in the package inserts was counted by the approval year, and the percentage to all drugs approved each year was calculated.

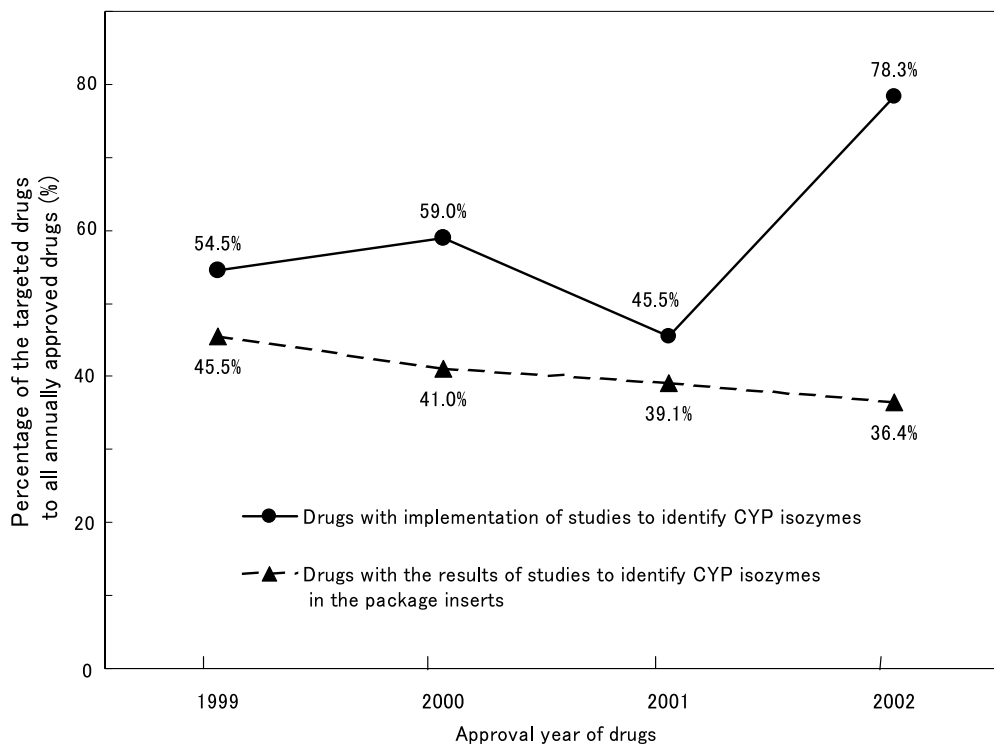


Fig.4 The implementation of studies to identify CYP isozymes for new drug application from 1999 to 2002 and reflection of the results in package inserts

Regulatory review documents for drugs with new active ingredients approved from September 1999 to 2002 were searched for studies identifying CYP isozymes involved in the metabolism and interaction with other drugs. The number of drugs, on which the study was conducted for new drug application, and having the results in their package inserts of the April 2003 version of "Drugs in Japan DB", was counted by the approval year, and the percentage to all drugs approved each year was calculated.

5. 新薬承認審査報告書におけるCYP分子種の特定を目的とした試験の実施状況

CYP分子種の特定を目的とした試験(CYP特定試験)の実施率は1999年から2001年までは45-60%程度であり、大きな変化は認められなかったものの、2002年には著しい増加がみられた(Fig.4)。一方、CYP特定試験の結果が添付文書に記載されている医薬品の割合には低下傾向が認められた(Fig.4)。承認時にCYP特定試験が実施されていたにもかかわらず、その情報が添付文書に記載されていない医薬品が19種(CYP特定試験が実施された医薬品: 56種)あったが、そのうち13種の医薬品の承認審査報告書には代謝および相互作用へのCYPの関与を否定する結果が報告されていた。

考 察

日本では、1993年のソリブジン事件を機に、添付文書における医薬品安全性情報、特に相互作用に関する情報のあり方が重要視されるようになってきた。その後、添付文書の見直しに関する様々な検討がなされ、1997年4月に医療用医薬品添付文書の記載要領が改正された¹¹⁻¹³⁾。この新記載要領では、相互作用を従来の記述

方式から、より分かり易い表形式として記載することとされた。さらに、特に重要な相互作用(結果として致死性的または極めて重篤な副作用が発現する場合など)については、「相互作用」の項だけではなく、「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」の項にも記載されるようになり、更なる注意喚起を行うこととなった。現在は、この記載要領に従って添付文書が作成されている。しかし、この記載要領では、相互作用の一覧表中に機序について記載することとされたものの、CYPを含む薬物代謝酵素に関連した情報の記載については具体的に言及されていない。

本研究の結果、日本で販売されている医療用医薬品のうち、約12%の医薬品の添付文書中にCYP関連情報が記載されていることが明らかになった。現在臨床で用いられている薬の80%以上がCYPにより代謝されていると言われていること¹⁾から考えると、代謝部位における相互作用がほとんど問題とならない皮膚塗布剤、貼付剤等の外用薬(約20%)を除外しても、添付文書におけるCYP関連情報の記載量は少なく、添付文書中のCYP関連情報はさらに充実されるべきものと考えられた。

2000年から2003年の日本医薬品集DBを用いた調査で

は、添付文書中のCYP関連情報は年次毎に充実してきていることが明らかとなった (Fig.2)。この結果は、ヒト組織を用いた研究体制の整備¹⁴⁾を含む、CYP分子種に関する研究の進展に伴うものと考えられた。一方、承認取得年ごとの調査では、1996年から1999年までの増加が著しかった (Fig.3) が、これは1997年の医療用医薬品の添付文書記載要領改訂に加え、1997年の医薬品医療機器審査センター(現在の医薬品医療機器総合機構)の発足に伴う審査体制の充実、また、1998年の非臨床薬物動態ガイドラインの通知¹⁵⁾をはじめとする国内外での関連ガイドラインの整備¹⁶⁻¹⁸⁾により、試験方法や考慮すべき事項が明確化されたことによる影響と考えられた。

新薬承認審査報告書を調査した結果、1999年以降に承認された医薬品の45%以上については、承認時にCYP特定試験を実施していることが明らかとなった。従って、添付文書におけるCYP関連情報の記載率の増加 (Fig.3) には、CYP特定試験実施率の増加が関与していると考えられた。一方、CYP特定試験実施率は2002年に増加を示したものの、CYP特定試験結果が添付文書に反映されている医薬品の割合は1999年から2002年にかけて低下傾向を示した (Fig.4)。CYP特定試験の結果を解析したところ、代謝および他剤との相互作用へのCYPの関与を否定する結果が得られたnegative dataについては、添付文書に反映されない傾向があり、このことがCYP特定試験結果の添付文書への反映率の低下の主な要因となっていると考えられた。しかし、このようなCYPの関与や他剤との相互作用を否定する情報は併用薬との相互作用を考慮した上での医薬品の選択を容易にすることから、これらの情報も添付文書に明記される必要があると考えられた。

最近、医薬品の吸収、体内分布および排泄に重要な役割を果たしている薬剤トランスポーターが、医薬品相互作用の新たなメカニズムとして注目されるようになってきた。P-糖タンパク質は、肝細胞、小腸上皮細胞、近位尿細管上皮細胞、血液脳関門、血液胎盤関門等に発現し、医薬品の排出方向への輸送を担う薬剤トランスポーターである¹⁹⁾。P-糖タンパク質を介した相互作用に関しては多くの報告があり、よく知られている例としては、verapamilやquinidine等の心臓作用薬の併用によるdigoxinの血中濃度の増加がある²⁰⁻²³⁾。一方で、P-糖タンパク質はその基質、阻害剤、誘導剤がCYPと共通しているため¹⁹⁾、今までCYPを介するとされてきた相互作用へのP-糖タンパク質の寄与が示唆されている。しかし、現時点では、添付文書にP-糖タンパク質を含む薬剤トランスポーターに関する情報はほとんど認められなかった。薬剤トランスポーターに関する情報はCYPと同様に医薬品適正使用の観点から重要な情報と考えら

れることから、薬剤トランスポーターが関与する相互作用について今後の更なる研究の実施およびそれらの情報の添付文書へ反映が望まれる。

最後に、本研究は、医薬品の相互作用に関する研究の第一歩として、日本の添付文書におけるCYP関連情報の記載状況の全体像を調査したものである。本研究の成果に基づき、スタチン系薬剤およびカルシウム拮抗剤の薬物動態学的相互作用について、文献情報を収集・整理・解析し、日本と米国および欧州等の添付文書における情報提供状況の比較・解析を行った^{24,25)}。今後も、さらに、医薬品相互作用に関するより適切な情報提供のあり方についての研究を進める予定である。

結 論

本研究では、医薬品の相互作用において重要な役割を果たしているCYPに関する情報が医療用医薬品の添付文書にどの程度記載されているのかを調査した。その結果、添付文書におけるCYP関連情報は、年次毎に充実してきており、現時点(2003年4月)では、約12%の添付文書中にCYP関連情報が、約10%の添付文書中にCYP分子種が記載されていることが明らかになった。

参 考 文 献

- 1) 加藤隆一: 臨床薬物動態学 - 臨床薬理・薬物療法の基礎として - , 改訂第3版, 南江堂, 東京 (2003)
- 2) Po, A.L. and Zhang, W.Y.: *Lancet*, 351, 1829-1830 (1998)
- 3) WHO: "Pharmaceuticals: Restriction in use and availability", World Health Organization, Geneva, Switzerland (2001)
- 4) Wysowski, D.K., Corken, A., Gallo-Torres, H., Talarico, L. and Rodriguez, E.M.: *Am. J. Gastroenterol.*, 96, 1698-1703 (2001)
- 5) 日本医薬品情報センター, じほう: "日本医薬品集DB 2003年4月版", じほう (2003)
- 6) 日本医薬品情報センター, じほう: "日本医薬品集DB 2000年1月版", じほう (2000)
- 7) 日本医薬品情報センター, じほう: "日本医薬品集DB 2001年4月版", じほう (2001)
- 8) 日本医薬品情報センター, じほう: "日本医薬品集DB 2002年10月版", じほう (2002)
- 9) 薬事審査研究会: "医薬品製造指針 2001", じほう (2001)
- 10) 医薬品医療機器総合機構: 医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>)
- 11) 厚生省: 薬務局長通知, 「医療用医薬品添付文書の記載要領について」, 平成9年4月25日薬発第606号
- 12) 厚生省: 薬務局長通知, 「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」, 平成9年4月25日薬発第

- 607号
- 13) 厚生省：薬務局安全課長通知，「医療用医薬品添付文書の記載要領について」，平成9年4月25日薬安第59号
- 14) 厚生省：「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について（答申）」，平成10年12月16日厚科審第13号
- 15) 厚生省：医薬安全局審査管理課長通知，「非臨床薬物動態試験ガイドラインについて」，平成10年6月26日医薬審第496号
- 16) FDA: Guidance for Industry: Drug Metabolism / Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies in Vitro (Apr 1997)
- 17) FDA: Guidance for Industry: In Vivo Drug Metabolism/Drug Interaction Studies · Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling (Nov 1999)
- 18) EMEA: Note for Guidance on the Investigation of Drug Interactions (Dec 1997)
- 19) Lin, J.H. and Yamazaki, M.: *Clin. Pharmacokinet.*, **42**, 59-98 (2003)
- 20) Bussey, H.I.: *Am. Heart J.*, **104**, 289-302 (1982)
- 21) Pedersen, K.E.: *Acta. Med. Scand. Suppl.*, **697**, 1-40 (1985)
- 22) Mordel, A., Halkin, H., Zulty, L., Almog, S. and Ezra, D.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **53**, 457-462 (1993)
- 23) Verschraagen, M., Koks, C.H., Schellens, J.H. and Beijnen, J.H.: *Pharmacol. Res.*, **40**, 301-306 (1999)
- 24) Saito, M., Hirata-Koizumi, M., Urano, T., Miyake, S. and Hasegawa, R.: *J. Clin. Pharm. Therap.*, **30**, 21-37 (2005)
- 25) Saito, M., Hirata-Koizumi, M., Miyake, S. and Hasegawa, R.: *Eur. J. Clin. Pharm.*, **61**, 531-536 (2005)