

新しい「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」案と 医薬品添付文書の注意喚起について

千葉大学大学院薬学研究院高齢者薬剤学研究室

教授 樋坂 章博

●薬物相互作用を回避するための新ガイドライン策定●

複数の薬物を併用することで、それぞれを単独で用いた場合の単純な足し合わせとは異なる作用が生じることがあります。これを薬物相互作用と呼びます。時々、新聞、雑誌などで深刻な薬の副作用の問題が報じられますが、薬物相互作用は副作用のかなりの部分の原因になっていると言われます。ですから、多剤併用の少なくない現在の医療において、重大な薬物相互作用を上手に避けることは、医師あるいは薬剤師にとってたいへん重要な仕事となっています。そして、適切な相互作用のマネジメントのためには、正しい情報が必要であり、その情報は、新薬を開発する過程で系統的に集められなければなりません。そうしないと、いきなり日常の治療中に、思いがけず強い相互作用が発生するたいへん危険な状況になるかもしれません。本当に残念なことです。過去には発売後に薬物相互作用が増悪因子となって、患者さんの命を失うような重大な副作用を生じ、実際に発売中止に追い込まれた薬剤が、ソリブジン、テルフェナジン、ミベフラジル、アステミゾール、シサプリド、セリバスタチンなどたくさんあったのです。

このような事態を避けるためには、薬物相互作用の情報をどのように集めるかについての基準を、これまでの知識を出し合って作る必要があります。日本では2001年に「薬物相互作用の検討方法について」と題する通知文書が発出されており、これまで製薬会社はその文書に従って新薬開発時に薬物相互作用の情報を収集してきました。しかし、それから13年が経過し、その間に欧米の当局の関連の文書が最新の知見を取り入れて、いろいろと更新されたために、このままでは国際的な不統一が懸念される事態となりました。そこで、2012年末に新しい薬物相互作用ガイドライン策定のための検討班が、その時の国立医薬品食品衛生研究所の所長でいらっしゃった大野泰雄先生が座長となり、産官学のメンバーが集まって組織されました。そして、およそ1年の国内外の現状の調査と協議の結果、新しい薬物相互

作用ガイドラインの案が策定されて発表され、現在はパブリックコメントの募集も終えて、最終的にまとめられようとしているところです。そこで今回は、特に医療の現場で活躍する方々にとって重要な、医薬品添付文書の記載のポイントに絞って、この新しいガイドライン案について解説することにします。なお、今回は薬物血中濃度の変化を伴う薬物動態的な相互作用に絞ってお話しします。

これまでの添付文書の相互作用の記載は、臨床試験で実際に観察されたものを記載するとの、いわゆるevidence based medicineの考え方に沿ったものでした。この考え方はたいへん重要で正しいのですが、相互作用にとっては不都合な部分もありました。それは市場には2千種類以上の医薬品があり、そのすべてとの組み合わせを実際に調べない限り、完璧な相互作用の情報は集まらないとの点です。これは実施不可能ですし、仮に実施しても、添付文書が複雑になって理解不能になります。新薬開発の過程で調べることのできる相互作用はせいぜい10種類か20種類程度の組み合わせです。したがって、これまでの添付文書の情報は、可能性のある組み合わせのごく一部に過ぎないのです。

その結果、現在の添付文書の相互作用の記載には、重要と思われる組み合わせなのに注意喚起が記載されていない、あるいはあまり重要でないものが混在していて、どれが重要かわかりにくい、さらに加えて、相互作用は新しい薬が発売されるたびに情報を更新する必要がありますが、添付文書の改定がそれに追いつかないとの問題がありました。

●新ガイドラインの特徴と医薬品添付文書との関連●

新しいガイドラインではこういった問題を解決するために、相互作用を最新の知識で予測する方法論を取り入れました。また、相互作用に関与する薬をグループ分けして、グループとグループの組み合わせで注意喚起する枠組みを作りました。さらに、そのグループ分けの情報をWEB等の手段を通じてアップデートすることで、常に最新の情報で相互作用をマネージメントできる環境を構築することを目指しています。

具体的に、最も重要な薬物代謝酵素であるシトクロムP450の阻害による相互作用の場合を例にとって、このグループ分けを説明します。つまり、この場合には阻害薬を強中弱の3種類に分類しようということなのですが、シトクロムP450には複数の分子種があるので、それぞれを分子種ごとに考える必要があります。最も重要な分子種はCYP3Aと呼ばれますが、たとえばCYP3Aの強力な阻害薬は、CYP3Aで代謝される薬、基質薬と呼びますが、その血中濃度時間推移曲線の曲線の下の部分の面積、すなわちAUCをしばしば数倍に上昇させます。単純に阻害薬は基質薬の血中濃度を数倍に上昇させると解釈しても良いでしょう。ここで基質薬がほとんどCYP3Aのみで代謝される場合を考えます。この場合には、その阻害で非常に大きく血中濃度が上昇することになります。このときに、もし血中濃度の上昇が5倍以上なら強い阻害薬、2倍から5倍であれば中程度の阻害薬、2倍以下であれば弱い阻害薬と呼ぶことを新しいガイドラインは定めています。つまり、最悪の場合を想定して、臨床の相互作用の程度で阻害薬を分類したということです。

相互作用は阻害薬だけでなく、基質薬の性質にも依存します。強い阻害薬を併用したとき

に、5倍以上血中濃度が変化するものを相互作用を受けやすい基質薬、2～5倍のものを相互作用の受けやすさが中程度の基質薬と、基質薬も阻害薬と同様に分類します。

少し話が難しくなったのでもう一度整理しますが、相互作用に関係する薬を分類するときには、どの代謝酵素の分子種が関係するか、阻害薬か基質薬か、典型的な阻害薬や基質薬を併用した場合の血中濃度の変化はどの程度か、以上の情報に基づいて、代謝酵素の分子種ごとに強中弱の3種類に合理的に分類しようというのが新しいガイドラインの考え方です。このような分類は、薬物濃度を逆に減少させる代謝酵素の誘導の場合にも全く同じように適用されます。この分類の一覧表がガイドラインに含まれており、今後いろいろな書籍に記載され皆さんの目に入るようになると思います。さらに将来的には新しい薬が発売された時に、その薬がこの表のどこに分類されるかの情報がWEB等から入手可能とできるように現在準備中です。このような分類を上手に使うと添付文書の記載をわかりやすくするのが新しいガイドラインの狙いです。

それでは新しい添付文書では、すべての相互作用がこのような分類に従って記載されるかということ、それは違います。その理由は、現在の情報では相互作用の機構が明らかではなく、このような機構に基づいた記載が適用できない事例も少なくないからです。また、機構によってはこのような分類が必要なほど多くの阻害薬や基質薬のないもの、あるいは分類してもあまり相互作用の強さを考える役に立たないものもあります。具体的には、シトクロムP450以外の代謝酵素、たとえば抱合酵素などの基質薬や阻害薬、さらにはトランスポーターの基質薬や阻害薬には、この分類は適用しない予定です。

一方でシトクロムP450の場合にはこの分類は有用なので、新しい薬は基本的に添付文書に記載することが推奨されます。特に、CYP3Aの場合は他の分子種に比べて関与する薬剤の数が圧倒的に多いことから、すべての組み合わせを記載するのは、添付文書を読みにくくする可能性があります。そこで、個別に薬剤を列挙するのは禁忌のみに止め、注意の分類については代表的な薬剤のみで、残りは分類の記載のみに省略しても良いとしています。

具体的には、本薬AはCYP3Aで代謝され、その阻害による薬物相互作用を受けやすい基質薬である。したがって、イトラコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシンなどのCYP3Aの強い阻害薬は血中濃度を上昇させるため、併用に注意が必要である、などの強度分類を含む記載が想定されています。このような一覧表を使った分類は、現在、国際的な協調が図られて、国際的にも薬物相互作用の注意喚起の程度の矛盾が少なくなることが期待されています。

以上、現在策定中の薬物相互作用ガイドライン案について、特に添付文書で用いられる相互作用薬の分類の考え方に絞って解説させていただきました。ガイドライン案の文書は現在もWEBから入手可能ですので、興味のある方は少し長いのですが、ぜひダウンロードしてご一読いただければ幸いです。そして何よりもこのような新しいガイドラインが、むやみに医療を複雑化させるのではなく、薬物治療の質を高めて副作用の心配を軽減することに寄与できればと期待して私の話を終えたいと思います。