

## CYP データベース薬物相互作用チェックシステムを用いた副作用症例情報の解析

山浦克典<sup>1)\*</sup>、島田茉季<sup>1)</sup>、中山典幸<sup>1)</sup>、小川雅教<sup>2)</sup>、野本 禎<sup>3)</sup>、中野英治<sup>3)</sup>、  
並木隆雄<sup>4)</sup>、上野光一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 千葉大学大学院薬学研究院高齢者薬剤学 〒260-8675 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

<sup>2)</sup> 株式会社メディファーム 〒108-0071 東京都港区白金台 3-18-5

<sup>3)</sup> 東日本メディコム株式会社 〒331-0811 埼玉県さいたま市北区吉野町 2-177-5

<sup>4)</sup> 千葉大学大学院医学研究院和漢診療学 〒260-8675 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

### Analysis of the Drug Monitoring Information by Using the CYP-Database for Predicting Drug-Drug Interactions

Katsunori Yamaura<sup>\*1)</sup>, Maki Shimada<sup>1)</sup>, Noriyuki Nakayama<sup>1)</sup>, Masanori Ogawa<sup>2)</sup>, Tadashi Nomoto<sup>3)</sup>, Eiji Nakano<sup>3)</sup>,  
Takao Namiki<sup>4)</sup>, Koichi Ueno<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Geriatric Pharmacology and Therapeutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University,  
1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8675, Japan

<sup>2)</sup> Medipharm Co., Ltd., 3-18-5 Shiroganedai, Minato-ku, Tokyo 108-0071, Japan

<sup>3)</sup> HIGASHINIHON MEDICOM CO., LTD., 2-177-5 Yoshino-cho, Kita-ku, Saitama-shi, Saitama 331-0811, Japan

<sup>4)</sup> Department of Japanese-Oriental "KAMPO" Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University,  
1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8675, Japan

(Received July 21, 2010  
Accepted November 5, 2010)

#### Abstract

**Objective:** In the previous study, the CYP database was constructed in order to relate drug-drug interactions to the CYP metabolic information of the package inserts. In this study, we evaluated the clinical usefulness of the CYP database by using the Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA) Drug Monitoring Information.

**Methods:** We examined the drugs in CYP isoform responsible for drug metabolism. The age, sex, suspect drugs and co-administered drugs were extracted from 6,236 cases of the PMDA database of drug monitoring from January till November of 2008.

**Results:** Twenty-three percent of all cases had co-administered drugs. Forty-five percent of these cases were metabolized both suspect and co-administered drugs by the same CYP isoform, and three fourths of these cases were able to be detected only by the CYP database. In addition, the administration of substrate medicines in combination with substrate medicines was the largest (57%), followed by cases of substrate medicines in combination with inhibitor medicines (28%). Seventy-seven percent of the suspect drugs that had a large number of reported cases of side effects were substrate medicines, and the frequency of co-administration with substrate medicines was very high.

**Conclusion:** These data suggest that the CYP database, being used together with package inserts, might be a clinically useful tool to avoid adverse events caused by drug-drug interactions.

**Keywords:** drug-drug interaction, PMDA, suspect drug, the CYP database, substrate

#### 緒言

添付文書は患者の安全性を確保するため、これを使用する医師・薬剤師等に対し必要な情報を提供すべく薬事法第52条により製造業者等に義務付けた公定文書である。添付文書の注意事項に高度の規範性を認めた1996年の医療事故に対する最高裁判決により、添付文書に記載された使用上の注意義務に従わず、医療事故が発生した場合には、特

段の合理的理由がない限り、過失が推定される。すなわち医師および薬剤師は医薬品を使用する際、添付文書の記載事項を遵守する義務を負っている<sup>1)</sup>。

添付文書情報は、製薬企業により日々更新されるため、知らぬ間に添付文書が改訂されていたということも十分起こり得るが、過去の判例より、薬剤師は薬剤知識についてはその時々水準に追い付かねばならない義務を有する為、常に最新の情報を収集し続けなければならない。

医薬品の相互作用にはいくつかのメカニズムが存在するが、代謝過程における相互作用は37%と最も多く、その96%は薬物代謝酵素チトクローム P 450 (CYP) が関与するものである<sup>2)</sup>。現在、医薬品添付文書において情報提供されている CYP 分子種は10種類にのぼり<sup>3)</sup>、さらに1薬剤の薬物代謝に対し複数の CYP 分子種が関与する医薬品も数多く存在する。この様に CYP 分子種に関する情報が複雑化する状況の中、併用注意薬が膨大で表示しきれないことから添付文書の併用注意欄には医薬品名の一例のみが記載される医薬品が年々増加している。アミオダロンの添付文書を一例に挙げると、併用注意の薬剤名欄に「CYP 3 A 4 で代謝される薬剤」との記載と代表的な6薬剤名以外は「等」で省略され、結局 CYP 3 A 4 で代謝される膨大な数の医薬品全てが併用注意薬に該当する。この場合、薬剤師は「CYP 3 A 4 で代謝される薬剤」が処方せん内および患者の併用薬にないか確認することが必要となるが容易ではない。したがって、IT (information technology) による薬剤師業務の支援が有用であると考えられる。これまで、薬物相互作用を検出するデータベースには添付文書の併用注意欄に名称の記載のある医薬品について検出するものは存在したが、前述のアミオダロンの例に対応可能なデータベースは存在しなかった。そこで我々は、医薬品添付文書の CYP 分子種とその関与形態に関する情報から薬物相互作用を判断する新規データベース (CYP データベース) を構築した<sup>4)</sup>。この CYP データベースは、添付文書での注意喚起の有無に関わらず、同一の CYP 分子種が関与する医薬品同士の併用を検出し、CYP との関与形態から薬物相互作用を推測する機能を有している。

一般的に薬剤師業務支援ツールの評価は、臨床事例を定量的に調査研究して行われるべきであるが、信頼性の高い結果を得るには調査対象となる医療機関による事例の偏りを避けるために多施設での調査が必要となるなど、短期間に低コストで実施することは極めて困難である。そこで今回、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が医薬品適正使用の推進および薬剤疫学研究への応用を目的に Web サイトで公開している、「副作用が疑われる症例報告に関する情報」を調査対象とし、CYP データベースで相互作用が関連すると推察される副作用症例を解析し、副作用防止ツールとしての可能性を評価した。

## 方法

### 1. 調査対象

薬事法第77条の4の2第2項に基づき、医療関係者が医薬品による副作用及び感染症によると疑われる症例について保健衛生上の危害発生の防止等のために必要があるとして厚生労働省に報告し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) を通じて「副作用が疑われる症例報告に関

する情報」として公開された事例を調査対象とした<sup>5)</sup>。

### 2. 解析に用いた CYP データベースの概要

医薬品添付文書の相互作用に関する記述から CYP に関する情報を全て抽出し、薬剤の動態に関与する CYP 分子種およびその関与形態を基質、阻害および誘導に分類し、辞書として作成した。関与する CYP 分子種の重なりについて総当り組合せ処理を行い、重なりを対として保持する仕組みとし、CYP 分子種が共通する医薬品同士が処方された場合の相互作用を推測するデータベースとした<sup>6)</sup>。CYP データベースは添付文書の改定に応じて複数の担当者が遠隔地からインターネットを活用して同時にアクセスして各医薬品の辞書内容を参照し、迅速に修正追加処理を繰り返すことが出来る仕様とした。CYP データベースは電子薬歴に搭載し (DrugstarCereb EX<sup>®</sup> 東日本メディコム)、レセプトコンピュータに入力された処方内容から同一の CYP 分子種が関与する医薬品同士の併用を検出し、CYP と医薬品の関与形態から薬物相互作用を自動的に判定し、検出結果を商品名にて電子薬歴画面に警告表示する仕組みとした。なお、添付文書に注意喚起されている組合せは添付文書情報を優先して表示する仕様とした。

### 3. 症例データの抽出

2008年1月から11月の11ヶ月間に報告された副作用事例について、PMDA ホームページの医療関係者向け医薬品関連情報内「副作用が疑われる症例報告に関する情報」の検索機能を用い、内服薬に分類される医薬品の中から、薬物動態に CYP 分子種が関与する医薬品を抽出した。さらに医薬品毎にそれぞれ症例検索を実行し、結果一覧より被疑薬名、報告事例の年齢、性別および併用薬名を抽出した。

### 4. 併用薬剤の解析

抽出したデータに対して、被疑薬と併用薬それぞれに関与する CYP 分子種および関与形態 (基質、阻害、誘導) を、CYP データベースに基づき追加情報として付加した。併用薬の記載のある報告事例については、被疑薬と併用薬で共通の CYP 分子種が関与する併用症例を抽出し、CYP 分子種毎の占有率、添付文書中の相互作用に関する記載の有無を検討した。また、被疑薬と併用薬の関与形態の組合せ毎に、添付文書の相互作用欄に注意喚起されている割合を求めた。さらに、副作用報告件数上位10位内の医薬品について、CYP 分子種との関与形態が併用相手薬共々基質薬となる割合を求めた。

## 結果

### 1. 調査対象事例

調査対象期間中に報告された内服被疑薬1,014種のう

ち、薬物動態にCYPが関与する旨の記述が添付文書に存在する薬剤は一般名として225種類あり、報告事例としては6,236例であった。事例の内訳は、男性51.2%および女性46.3%（不明2.5%）と性別差はなく、年齢分布は70代の1,423例をピークとし、50歳以上の事例が全体の75.7%を占めた（図1）。

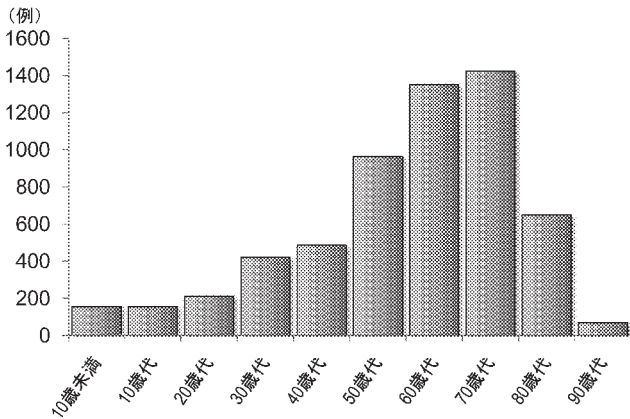


図1. PMDA 副作用報告事例の年齢分布

## 2. CYP 分子種の内訳

被疑薬と併用薬でCYP分子種が同一の組合せ879組におけるCYP分子種の内訳は、CYP3A4が最も多く76.7%、次いでCYP2C9の10.9%、CYP2D6の8.6%と続いた（図2）。

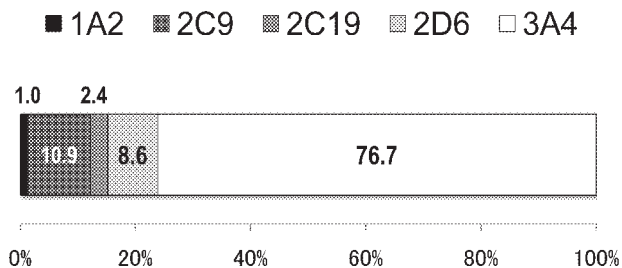


図2. PMDA 副作用報告事例におけるCYP分子種の占有率

副作用報告事例中、共通するCYP分子種の組合せ879組における占有率を示す。

## 3. 併用薬を有する事例における添付文書検出率

全報告事例6,236例中併用薬の記載のある報告事例は1,456例（23.3%）であり、同一のCYP分子種が関与する併用事例は651例（10.4%）だった。この組合せが、添付文書の相互作用欄に注意喚起されている事例は175例（26.9%）だったが、その内の24例（3.7%）は添付文書で注意喚起されない、別の併用薬の組合せを同時に含んでいた。さらに、全体の4分の3に当たる476例（73.1%）の併用薬については添付文書で注意喚起されないが、CYPデー

タベースで検出される組合せであった（図3）。

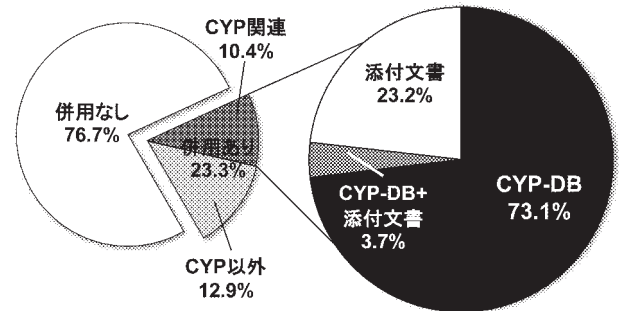


図3. 併用薬を有するPMDA副作用事例における添付文書検出率

PMDA副作用報告事例6,236例のうち、併用薬のある事例は1,456例（23.3%）、同一のCYP分子種が関与する事例は651例（10.4%）だった（左グラフ）。このうち添付文書により相互作用が検出可能な事例は175例（26.9%）だったが、その内の24例（3.7%）は添付文書で注意喚起されていないが、CYPデータベースで検出可能な別の併用薬を含んでいた。さらに、476例（73.1%）の併用薬は添付文書で注意喚起されていないが、CYPデータベースで検出可能な組み合わせだった（右グラフ）。

## 4. 併用薬剤の関与形態の組合せに関する検討

同一のCYP分子種が関与する併用事例651例中の、薬剤の組合せ879組のCYP関与形態について検討したところ、基質薬-基質薬の組合せが505組（57.5%）と最も高く、次いで基質薬-阻害薬の244組（27.8%）であり、この2通りの組合せで85.3%を占めた（図4）。さらに、添付文書における注意喚起について検討したところ、基質薬-基質薬の組合せの94.7%は添付文書では注意喚起されていない組合せであった。一方、基質薬-阻害薬のうち添付文書において注意喚起されていない組合せは54.9%であった（図5）。

## 5. 副作用報告件数が上位の医薬品内訳

副作用報告件数が上位10位内の医薬品13剤のうち、CYP分子種との関与形態が基質薬のものは10剤（76.9%）にのぼった。その内、併用相手薬も基質薬となる「基質薬-基質薬」の組合せ率の平均値は73.7%に達し、全体平均値の57.5%（図4）を大幅に上回った（表1）。

## 考察

本研究はPMDAが公開する「副作用が疑われる症例報告に関する情報」のうち、併用薬の判明している事例についてCYP分子種および関与形態をレトロスペクティブに解析し、添付文書の相互作用記載状況との比較によりCYPデータベースの有用性を評価したものである。ただし、解

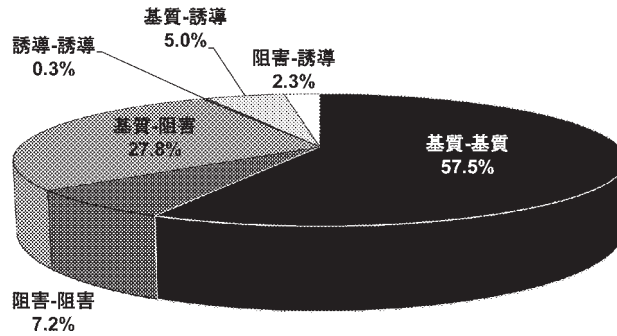


図4. PMDA 副作用報告事例における併用薬剤の関与形態の組合せ  
 PMDA 副作用報告事例中、共通する CYP 分子種の組合せ 879 組の CYP 関与形態を示す。  
 複数の併用薬を有する事例については、被疑薬と併用薬の組合せ毎に集計し、のべ数で表示した。

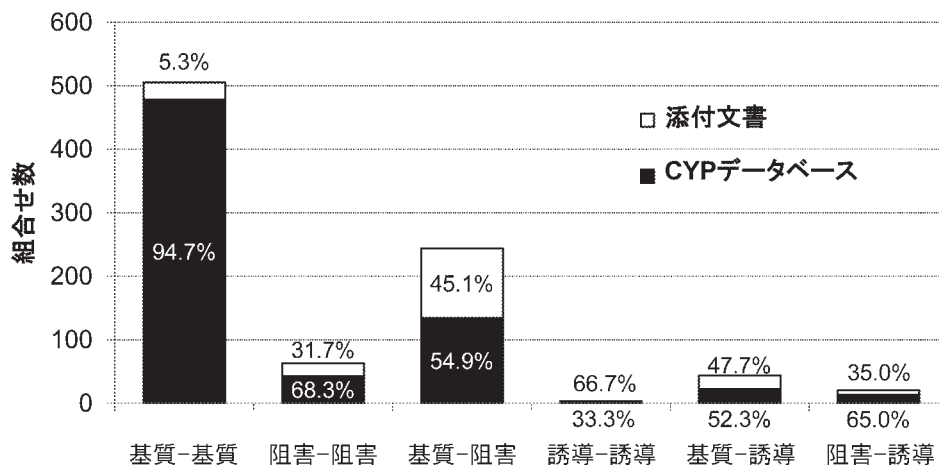


図5. 併用薬剤の関与形態の組合せ別、添付文書あるいは CYP データベースによる相互作用検出率  
 縦軸の値は組合せのべ数 (件) を、数字は相互作用の検出に関わる添付文書と CYP データベースの割合 (%) を示す。

表1. 副作用報告件数が上位 10 位の医薬品に関する CYP 分子種および関与形態

医薬品	副作用報告件数	CYP 分子種	関与形態	基質-基質割合 (%)
シクロスポリン	74	3 A 4	阻害薬 (基質薬)	—
タクロリムス水和物	32	3 A 4	基質薬	97.1
硫酸クロピドグレル	29	1 A 2, 2 B 6, 2 C 9, 2 C 19, 3 A 4	基質薬、阻害薬 (2 C 9)	61.3
クラリスロマイシン	28	3 A 4	阻害薬	—
アリピプラゾール	24	2 D 6, 3 A 4	基質薬	87.9
フマル酸クエチアピン	18	3 A 4	基質薬	87.5
カルバマゼピン	16	3 A 4	誘導薬 (基質薬)	—
プレドニゾロン	13	3 A 4	基質薬	61.5
ランソプラゾール	13	2 C 19, 3 A 4	基質薬	57.9
オメプラゾール	10	2 C 19, 3 A 4	基質薬	70.0
クエン酸シルденаフィル	10	2 C 9, 3 A 4	基質薬	82.4
酒石酸ゾルピデム	10	1 A 2, 2 C 9, 3 A 4	基質薬	81.5
リトナビル	10	2 D 6, 3 A 4	基質薬 (2 D 6)、阻害薬 (3 A 4)	0
平均	22.1			73.7

関与形態が基質薬のものが 10 剤 (10/13) にのぼった (シクロスポリンは基質薬と同時に阻害薬となるため阻害薬として、カルバマゼピンは基質薬と同時に誘導薬となるため誘導薬として集計した。阻害薬あるいは誘導薬の「基質-基質割合 (%)」は解析対象外とし「—」で表した)。

析対象とした有害事象が薬物相互作用に起因したもののかが不明である点が本研究の限界として挙げられる。

報告事例の年齢分布において、加齢とともに件数が増え、50歳以上の事例が70歳をピークに全体の75%を占める結果となったが(図1)、年齢とともに事例の増加する理由として、薬物治療を受ける患者数と併用薬の増加などが考えられた。

副作用発症に関わる併用薬剤の関与形態の分類において、CYPの誘導-誘導、基質-誘導、阻害-誘導の組合せは基質薬剤の副作用発症に寄与する確率は低いと考えられ、我々の解析結果においてもこれら組合せの合計は全体の7.6%と低値を示した(図4)。

一方、関与形態として最も多かった組合せは基質薬-基質薬の組合せであるが、その94.7%は添付文書において注意喚起はされていなかった。本研究は有害事象の内容を加味せず解析していることから、基質薬-基質薬の組合せによる薬物相互作用の発生については不明であるが、この基質薬-基質薬の組合せについて、最近添付文書に注意喚起が追加される改訂が行われた例を示す。クロピドグレルは、CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19およびCYP3A4の基質薬であり、各CYP分子種により活性代謝物となり、抗血小板作用を発現する薬物であるが<sup>7)</sup>、CYP2C19機能低下型対立遺伝子の保有者において、クロピドグレルの抗血小板作用が減弱する事が示されている<sup>8)</sup>。また、プロトンポンプ阻害薬(PPI)は主にCYP2C19の基質薬であるが、近年クロピドグレルとPPIとの併用によりクロピドグレルの活性代謝物生成が抑制され、抗血小板作用の減弱による急性心筋梗塞の有意なリスク上昇が報告された<sup>9)</sup>。これを受け2009年11月、米国食品医薬品局は、クロピドグレルとオメプラゾールとの併用によりクロピドグレルの十分な効果が得られなくなるとして、オメプラゾールの併用を避けるよう勧告した<sup>10)</sup>。この事例より、添付文書に注意喚起されていない基質薬-基質薬の組合せにおいても、臨床上無視できない相互作用が起り得ることが示唆される。これまで、我が国におけるクロピドグレルの添付文書は、オメプラゾールとの併用に関する注意喚起をしていなかったが、2010年4月にオメプラゾールが併用注意薬として追加される改訂がなされた<sup>11)</sup>。これは、わが国でプラビックスが販売開始されてから4年後のこととなるが、米国で1998年にプラビックスが発売されてから今回FDAの勧告がされるまで11年が経過していた。

さらに、添付文書に注意喚起されていなかった基質薬-阻害薬の組合せが、その後併用禁忌へと添付文書が改訂された例として、1988年5月に販売開始されたCYP1A2の基質薬であるチザニジンと1999年5月に販売開始されたCYP1A2の阻害薬であるフルボキサミンの併用が、チザニジン承認から5年後の2004年7月に併用禁忌へと添付

文書が改訂された事例がある。この事から、共通のCYP分子種が薬物動態に関与する組合せには、潜在的な薬物相互作用のリスクが存在すると考えられる。

CYP分子種については、代謝能力に性差が存在し、分子種の違いにより性差が異なる事が報告されている<sup>12)</sup>。今回の検討では、CYP分子種毎の副作用報告事例に明らかな性差は見られなかった(data not shown)が、CYP分子種と性差に関する詳細な解析を行うには、症例数を増やす必要がある。

相互作用チェックシステムの検出結果として警告が無い場合、併用の臨床的リスクが低いのか、それともデータベースに情報が無い為検出できないのか、2通りの可能性が存在する。特に後者の場合はチェックのない状態で次の作業に移る事になる。臨床での使用を考えると、薬剤師が警告の無い検出結果に対し、前述の2通りの可能性で迷うことの無いように、データ欠損による検出不能を避けることを優先し、CYPデータベースは添付文書の全ての情報を網羅的に採集して構築した。本方式では、チェック漏れが少ない反面False positiveが多くなる欠点が挙げられるが、検出結果に精度の高い重みづけをするなどFalse positiveを減らす工夫が今後の課題である。最近の判例動向は、投薬時の服薬指導で稀なリスクを説明しても意味をなさず、むしろ副作用防止の観点から経過観察時の薬剤師職能が重視されていることから<sup>13)</sup>、CYPデータベースの活用法として経過観察時における相互作用の早期発見に役立てることが適すると思われる。

今回、PMDAが公開する「副作用が疑われる症例報告に関する情報」を活用し、副作用回避ツールの可能性の評価を試みたが、当該情報については平成21年7月に「電子診療情報等の安全対策への活用に関する検討会」が設置され、研究者等による容易な解析が可能となる公表方式の検討が開始されている。1998年から現在に至るまでの膨大なPMDAの副作用症例情報がより解析しやすい形で公開されることで、精度の高い薬剤疫学研究が可能となり、国民の医薬品使用時の安全性確保への貢献が期待される。一方で、PMDAの副作用症例情報は、データに症例の重複が存在すること、併用薬が全て記載されていないこと、当該副作用が薬物相互作用により発症しているか否かは不明確である事が注意点としてあげられる。

関与形態として最も多かった基質薬-基質薬の組合せで臨床的に有意な相互作用が起きているか否かは、臨床における個別の事例の定量的な調査研究を実施しなければ結論付けられないが、共通のCYP分子種が薬物動態に関与する組合せには、潜在的な薬物相互作用のリスクが存在していると考えられること、本検討により、添付文書には注意喚起されない共通のCYP分子種による併用例がPMDA副作用報告に多数存在していた事から、CYPデータベース

が提供する共通のCYP分子種に関する併用注意情報は、添付文書情報と併せて用いることで薬物相互作用による副作用回避に役立つ可能性が示唆された。

12) 上野光一. 薬物動態と性差. *麻酔* 2009; **58**: 51-8.

13) 三輪良壽. これからの薬剤師の役割分担と責任〔III〕. *日病薬誌* 2009; **45**: 345-7.

## 文献

- 1) 滝沢幸代. 医師は医薬品の添付文書(能書)に記載された使用上の注意事項に従わなければならない. *成城法学* 1997; **53**: 201-12.
- 2) 千葉 寛. チトクロームP450を介した薬物相互作用. *ファルマシア* 1995; **31**: 992-6.
- 3) (財)日本医薬情報センター. *日本医薬品集 医療用 2009*. 丸善, 2008: pp.1-2952.
- 4) 山浦克典, 日吉奈奈, 小川雅教ら. HMG-CoA還元酵素阻害剤アトルバスタチンの投与量および副作用発現を指標としたチトクロームP450代謝情報に基づく薬物相互作用推測データベースの臨床上の有用性. *医療薬学* 2006; **32**: 1204-10.
- 5) 独立行政法人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/fukusayou/menu\\_fukusayou\\_attention.html](http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu_fukusayou_attention.html) (accessed on July 18, 2010)
- 6) 薬物代謝酵素(CYP)関係データベースを用いた医薬品の相互作用チェック. 出願人: 小川雅教. 公開番号: 特開2004-342056, 公開日: Dec. 2. 2004, 日本国特許庁. [http://www2.ipdl.inpit.go.jp/begin/BE\\_DETAIL\\_MAIN.cgi?sType=1&sMenu=1&sBpos=1&sPos=2&sFile=TimeDir\\_12/mainstr1279422772766.mst&sTime=1279422818](http://www2.ipdl.inpit.go.jp/begin/BE_DETAIL_MAIN.cgi?sType=1&sMenu=1&sBpos=1&sPos=2&sFile=TimeDir_12/mainstr1279422772766.mst&sTime=1279422818) (accessed on July 18, 2010)
- 7) Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T. et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010; **38**: 92-9.
- 8) Hulot J.S., Bura A., Villard E. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; **108**: 2244-7.
- 9) Ho P.M., Maddox T.M., Wang L. et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; **301**: 937-44.
- 10) U.S. Food and Drug Administration, "Public Health Advisory," 17 November 2009, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm190825.htm> (accessed on July 18, 2010)
- 11) サノフィ・アベンティス(株). プラビックス添付文書. April 29, 2010.