

重要な相互作用の検討 —日米における薬物間相互作用の評価の比較—

中川道彦*, 千川克巳, 福原祐子, 勝田栄男, 水野恵司
松戸市立病院薬局†

Evaluation of Important Drug Interaction —A Comparative Study of Drug Interaction Evaluations between Japan and the United States—

Michihiko Nakagawa*, Katsumi Hoshikawa, Yuuko Hukuhara,
Hideo Katsuta and Keiji Mizuno
Department of Pharmacy, Matsudo City Hospital†

{ Received June 13, 2001 }
{ Accepted March 12, 2002 }

Our hospital receives many drug interaction reports from all over the world. But many physicians tend to overlook many drug interactions. In order to provide appropriate drug therapy, we examined the Japanese Pharmaceutical Reference (JPR) to evaluate drug interactions for approximately 2000 medicines, which are used at our hospital. We compared our evaluations with those found in the Physicians Desk Reference (PDR) and the Drug Interaction Fact (DIF), which are both American references. We thus found 76 incompatible drug combinations located in the JPR, while there are 80 drug combinations found in the DIF. 16 drug combinations are classified similarly between the JPR and the DIF. In addition, the PDR classifies 6 drug categories with incompatible drug combinations among the 8 drug categories found in the JPR and DIF. Our study concludes that differences exist between Japan and America concerning drug interaction evaluations.

Keywords — drug interaction, Japanese Pharmaceutical Reference, Drug Interaction Facts, contraindication, Significance 1

緒 言

今日、数多くの薬物間相互作用が報告されているが、このような情報を日々の患者治療に、的確に活用していくことが重要である。しかし、患者治療の経過の中で薬物間相互作用に基づく症状の変化は、必ずしも明瞭でないため、相互作用に対する医師の認識が低い。そのため処方医は相互作用を重視しない傾向にある。

そこで、相互作用に関する薬剤師の疑義照会に処方医が納得でき、説得力のある「重要な相互作用」のリスト

を作成する必要がある。これまで海外の状況をふまえた相互作用の評価に関する検討について、われわれが調査したかぎりにおいては存在しない。そこで日本の医療用医薬品添付文書と、アメリカ、カナダで繁用されている相互作用の専門誌である Drug Interaction Facts JUNUARY2001 (Facts and Comparisons), さらに医療用医薬品添付文書集である PHYSICIANS' DESK REFERENCE® 54 EDITION 2000 (MEDICAL ECONOMICS COMPANY) を用いて相互作用の評価を調査した。

† 千葉県松戸市上本郷4005; 4005, Kamihongou, Matsudo-shi, Chiba, 271-8511 Japan

調査の部

1. 対象

2000年8月時点での当院採用医薬品、約2000品目についてわが国の医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）と Drug Interaction Facts JANUARY 2001 (Fact and Comparisons)（以下、DIF と略す）および PHYSICIANS' DESK REFERENCE® 54 EDITION 2000 (MEDICAL ECONOMICS COMPANY)（以下、PDR と略す）を用いて調査した。

2. 調査方法

1) 当院採用の医薬品について各社作成の添付文書より「併用禁忌」および「原則禁忌」の相互作用を製品名（商品名）毎に抽出した。すなわち一般名バルプロ酸であるデパケン®とセレニカ R®は別個の製品として調査した。

2) 上記1)で抽出した相互作用について、それぞれの製品相互の記載を比較した。

3) 添付文書、DIF、PDR の記載の比較

①. 1)で抽出した相互作用について、DIFにおける評価を調査し、添付文書の記載と比較した。なお、ここでの調査は、日本の製品名ではなく一般名あるいは化学構造、薬効などに由来したDIFが用いている記載名称（以下、DIF名称と略す）に適合させて調査した。すなわち、Cisaprideなどの一般名のほか、ACE-Inhibitors, Aminoglycosides などのようにカテゴリー別の名称などに、日本の製品をそれぞれに適合させて調査した。

②. ①の調査で行った相互作用のうち、DIFにおける評価が Significance 1 の相互作用について、PDR における製品相互の記載を調査した。

③. DIF において Significance 1 と評価されている相互作用のうち、わが国で発売されている医薬品をすべて抽出し、わが国の添付文書の記載と比較した。

結 果

1. わが国の添付文書において「併用禁忌」および「原則禁忌」とされている相互作用は、製品として76組(A)であった (Fig. 1)。そのうちアメリカで未発売の製品が含まれる相互作用は、28組 ($D=D \subseteq A$) 存在した。

2. これら76組の製品の添付文書の記載を相互に比較した結果、クリキシバン®とカフェルゴット®の添付文書にのみ相違を認めた (Table 1 中の26)。すなわちカフェルゴット®の添付文書の記載には、「相互作用」の項に HIV プロテアーゼ阻害剤投与中の患者は併用禁忌と記

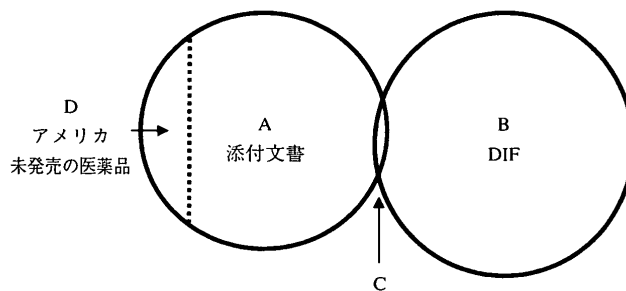


Fig. 1. 日米間の相互作用の差異

- A. 日本の添付文書「併用禁忌」「原則禁忌」76組 (DIF名称として32組)
- B. DIF「Significance 1」の相互作用DIF名称として80組
- C. $A \cap B$ AB共通している相互作用16組 (DIF名称として8組)
- D. $D \subseteq A$ アメリカで未発売の医薬品を含む相互作用28組

載されているのに対し、クリキシバン®の添付文書には記載がなかった。

3. 添付文書、DIF、PDR の記載の比較

1) 添付文書「併用禁忌」および「原則禁忌」に対するDIFの評価

Fig. 1に示した76組(A)のうちアメリカで未発売の28組(D)を除く48組について、DIFで用いられている記載名称に適合させると、Table 2に示したように28組となる。なお、アメリカ未発売製品の相互作用(D)は、DIFにも記載がなかった。調査対象となった28組のうちDIFで Significance 1 と評価されている相互作用は、Fig. 1で示した $A \cap B$ の8組(C)であり、Significance 2 が7組、Significance 3 が1組、Significance 4 が2組、無記載が10組であった (Table 2)。

なお、Significance 1 の相互作用をわが国の個々の製品について示すと16組となる (Table 1)。

2) 添付文書「併用禁忌」および「原則禁忌」に対するPDRの評価

添付文書「併用禁忌」および「原則禁忌」と評価され、さらにDIFにおいて「Significance 1」と評価されている相互作用の8組(C)についてPDRの評価を調査し、その結果をTable 2に示す。

セレギリンとフルボキサミンとの併用など6組の相互作用については、「contraindication」と評価されていた。その他、ベラパミルとβブロッカー(プロプラノロール)との併用は、「contraindication」ではないものの、Drug Interactionの項に重篤な血圧低下、徐脈の報告が記載され

Table 1. 併用禁忌・原則禁忌の相互作用とDIFの評価(添付文書別)

		日本の添付文書* ¹	DIF・Significance
1	アセナリン	イトリゾール	1
2		エリスロシン	1
3		クラリシッド	1
4		クリキシバン	1
5		ジフルカン	1
6		フロリードゲル	1
7		ルボックス	—
8	アトニンO* ²	プロスタルモンE	—
9	アロテック	プロタノールL	—
10		プロタノールS	—
11		ボスミン	—
12	イトリゾール	ハルシオン	2
13	エフピー	アナフラニール	1
14		アモキサシ	1
15		オピスタン	1
16		トフラニール	1
17		トリプタノール	1
18		ノリトレン	1
19		プロチアデン* ²	1
20		ルボックス	1
21	カルチコール	ジゴキシシ	—
22		ラニラピッド* ²	—
23	カルベニン* ²	セレニカR	—
24		デバケン	—
25	グラケ- * ²	ワーファリン	2
26	クリキシバン	カフェルゴット	1* ³
27		コンスタン	2
28		ドルミカム	2
29		ハルシオン	2
30		リマクタン	2
31	サンディミュン	プログラフ	4
32	ジゴキシシ	塩化カルシウム	—
33		レラキシシ	4
34	ジフルカン	ハルシオン	2
35	セレニカR	チエナム	—
36		メロベン	—
37	チョコラA	ベサノイド	—
38	ティーエスワン* ²	5-FU	—
39		アイソポリン	—
40		アンコチル	—
41		フルツロン	—
42		ミフロール	—
43		ユーエフティ	—
44	デバケン	チエナム	—
45		メロベン	—
46	バクシダール	フロベン	—
47		ロピオン	—
48	ブルフェン	レトロピル	—
49	ベザトールSR* ²	メバロチン	—
50		リピトール	—
51		リポバス	—
52	ボスミン	インプロメン* ²	—
53		ウインタミン	3

(Table 1. の続き)

			日本の添付文書* ¹	DIF・Significance
54	ボスミン	クレミン* ²		—
55		セレネース		—
56		ニューレブチル* ²		—
57		ピーゼットシー		—
58		ヒルナミン		—
59		フルメジン		—
60		プロタノールL		—
61		プロタノールS		—
62		プロピタン* ²		—
63		ベゲタミンA		—
64		メレリル		—
65		リスパダール		—
66		ロドピン* ²		—
67	ラニラピッド* ²	塩化カルシウム		—
68		レラキシシ		4
69	リポクリン* ²	メバロチン		—
70		リビトール		—
71		リポバス		—
72	ルボックス	メレリル		—
73	ワソラン iv	インデラル iv		1
74	小柴胡湯* ²	イントロンA		—
75		スミフェロン		—
76		フェロン		—

*1 |は「併用禁忌」、||は「原則禁忌」

*2 アメリカでは未発売 相互作用の組み合わせとして28組

*3 記載に相違あり

ていた。また HIV プロテアーゼ阻害剤 (インジナビル) とエルゴタミン製剤との併用については、インジナビルには「contraindication」の項に記載があるものの、エルゴタミン製剤 (ERGOMAR[®]) には記載がなかった。この記載の不一致は、先に示したようにわが国の添付文書間と同様であった。

3) DIF における重要な相互作用に対する添付文書の評価

DIF において「Significance 1」と評価されている相互作用は DIF 名称で160組あった。その中で、わが国で発売されている製品の相互作用は Table 3 で示したように106組あり、うち当院採用医薬品は、80組 (Fig. 1 の B, Table 3 の*) であった。これら80組のうち、1) で示したように、わが国の添付文書で「併用禁忌」となっているのは8組にすぎない。72組の相互作用の中にはワルファリン、ジゴキシンなど使用頻度の高い医薬品との相互作用が多く見られ、これらの多くはわが国の添付文書で「併用注意」と記載されていた。

一方、ワルファリンとビタミン E の併用、クロニジンと三環系抗うつ薬、ペニシリン系抗生剤とテトラサイ

クリン系抗生剤の相互作用については添付文書に記載がなかった。

考 察

今日、数多くの薬物間相互作用が報告されているが、処方医がそれらを的確に把握し、患者治療に活用することは困難と思われる。そのため薬剤師の処方鑑査が重要となる。しかし、日々の診療において薬剤師の疑義照会が、処方医に軽視されることも少なくないのが現実である。そこで安全かつ有効な薬物治療を行うために、処方医に納得される重要な相互作用のリストを作成することが必要と考えた。

リストを作成するにあたって、まずわが国の添付文書の「併用禁忌」および「原則禁忌」を抽出した。その結果、少ないもののクリキシバン[®]とカフェルゴット[®]では評価 (記載) に違いがあった。すなわちクリキシバン[®]の添付文書にはエルゴタミン製剤との相互作用について記載がないが、カフェルゴット[®]の添付文書では HIV プロテアーゼ阻害剤との併用は禁忌となっている。われわれは1999年8月での調査においても、ビタミン A とト

Table 2. 併用禁忌・原則禁忌の相互作用とDIF・PDRの評価 (DIF名称別)

		日本の添付文書*1	DIF・Significance	PDR	
1	シサプリド	アゾール系抗真菌剤		1	contraindication
2		フルボキサミン		—	
3		プロテアーゼ阻害剤		1	contraindication
4		マクロライド系抗生剤		1	contraindication
5	アゾール系抗真菌剤	トリアゾラム		2	
6		ミダゾラム		2	
7	セレギリン	三環系抗うつ剤		1	contraindication
8		フルボキサミン		1	contraindication
9		ベチジン		1	contraindication
10	メナテトレン (ビタミンK)	ワルファリン		2	
11	シクロスポリン	タクロリムス		4	
12	ジギタリス製剤	カルシウム製剤 (注射)		—	
13		スキサメトニウム		4	
14	バルプロ酸ナトリウム	カルバペネム系抗生剤		—	
15	ビタミンA	トレチノイン		—	
16	ノルフロキサシン	フルルビプロフェン		—	
17	イブプロフェン	ジドブジン		—	
18	フィブラート系	HMG-CoA還元酵素阻害剤		—	
19	HIVプロテアーゼ阻害剤	アルプラゾラム		2	
20		エルゴタミン製剤	*2	1	contraindication*2
21		トリアゾラム		2	
22		ミダゾラム		2	
23		リファンピシン		2	
24		カテコールアミン		—	
25		フェノチアジン系向精神薬		3	
26		ブチロフェノン系向精神薬		—	
27	フルボキサミン	チオリダジン		—	
28	ベラパミル 静注	プロプラノロール 静注		1	○*3

*1 |は「併用禁忌」、||は「原則禁忌」

*2 エルゴタミン製剤には記載なし

*3 Drug Interactionの項に「有害症状」が記載

レチノインとの併用や、シサプリドとフルボキサミンとの相互において記載の不一致を指摘したが (第9回日本病院薬学会1999年札幌にて発表), その後それぞれ「併用禁忌」, 「原則禁忌」と添付文書が改訂され記載内容の統一がなされた。クリキシバン®とカフェルゴット®の併用についてクリキシバン®発売元の企業は, リトナビルではエルゴタミン製剤の血中濃度上昇の事例報告¹⁾があるが, インジナビルにおける事例報告がないとの理由で「類薬で報告」等の記載について厚生省 (現厚生労働省) とで協議中 (2000年8月時点) とのことである。このように, 添付文書間には評価の違い, また記載のタイムラグが生じていることが今回の調査において判明した。

次に, わが国の評価だけではなく, 海外での評価を参考にするために, 相互作用の専門書であるDIFと, 医薬品添付文書集であるPDRを調査した。DIFは, アメリカ, カナダの薬剤師に相互作用の情報源として繁用され, その重要性 (Significance) を1から5の5段階で評

価をランク付けしている。Significance 1は, 永久的なダメージをもたらすものとされており, わが国の添付文書では, 「併用禁忌」に相当すると考えられる。またPDRは, 米国の医薬品添付文書集であり, 日本の添付文書と同様に法的位置付けのある情報源として周知されているため, 調査を行った。

日米間には人種の違い, また医薬品の使用方法にも違いがある。例えば, シサプリドに対する適応症は, アメリカでは胃食道逆流性疾患による夜間の胸やけがある患者の対症療法と限定されており, 承認用量は40~80mg/日となっている。一方, 日本では, 胸やけ, 食欲不振等の消化器症状, 逆流性食道炎, 偽性腸閉塞 (特発性) に適応があり承認用量はアメリカの約1/4の7.5~20mgである。シサプリドは主に肝チトクロームP-450 3A4で代謝されるため, アゾール系抗真菌剤, マクロライド系抗生剤との併用によりシサプリドの代謝が阻害され, 心血管系の副作用 (心室性不整脈, QT延長) が発現する可

Table 3. 日本で発売されている医薬品のうち DIF において Significance 1 の相互作用および日本の添付文書の評価

Significance 1 の相互作用		参考にした医薬品添付文書	
1	Alteplase	Nitroglycerin	ニトログリセリン
2	Aminoglycosides	Loop Diuretics	フロセミド
3	Amiodarone	Fentanyl	フェンタニル
4		Protease Inhibitors	インジナビル
5	Anorexiant	MAO Inhibitors	セレギリン
6	Antiarrhythmics Agents	Quinolones	レボフロキサシン
7	Anticholinesterases	Corticosteroides	プレドニゾン
8	Anticoagulants	Amiodarone	アミオダロン
9		Danazol	ダナゾール
10		Androgens	テストステロン
11		Azole Antifungal Agents	イトラコナゾール
12		Barbiturates	フェノバルビタール
13		Fibric Acids	クリノフィブラート
14		Cimetidine	シメチジン
15		Macrolide Antibiotics	エリスロマイシン
16		Metronidazole	メトロニダゾール
17		Quinine Derivatives	キニジン
18		Salicylates	アスピリン
19		Suifinpyrazone	スルフィンピラゾン
20		Sulfonamides	スルファメトキサゾール
21		Thioamines	プロピルチオウラシル
22		Vitamin E	トコフェロール
23		Thyroid Hormones	レボチロキシン
24	Antihistamines, Nonsedating	Azole Antifungal Agents	イトラコナゾール
25		Bepridil	ベプリジル
26		Beta Blockers	プロプラノロール
27		Fluvoxamine	フルボキサミン
28		Indinavir	インジナビル
29		Macrolide Antibiotics	エリスロマイシン
30		Quinine	キニジン
31		Quinolones	レボフロキサシン
32		Ritonavir	リトナビル
33	Bepridil	Quinolones	レボフロキサシン
34	Beta Blockers	Verapamil	ベラパミルⅣ
35	Calbamazepine	Macrolide Antibiotics	エリスロマイシン
36	Cisapride	Antiarrhythmic Agents	アミオダロン
37		Antihistamines, Nonsedating	テルフェナジン
38		Azole Antifungal Agents	イトラコナゾール
39		Bepridil	ベプリジル

(Table 3. の続き)

Significance1の相互作用		参考にした医薬品添付文書	
40	Cisapride	シサブリド	アセトゾラミド
41	Carbonic Anhydrase Inhibitors		フロセミド
42	Loop Diuretics		エリスロマイシン
43	Macrolide Antibiotics		エファビレンツ
44	NNRT Inhibitors		クロルプロマジン
45	Phenothiazines		インジナビル
46	Protease Inhibitors		マプロチリン
47	Tetracyclic Antidepressants		トリクロルメチアジド
48	Thiazide Diuretics		アミトリアプチリン
49	Tricyclic Antidepressants		プロプラノロール
50	Beta Blocker	クロニジン	リファンピシ
51	Rifamycins	ブレドニゾン	フェニトイン
52	Hydantoin	シクロスポリン	リファンピシ
53	Rifamycins		スルファメトキサゾール
54	Sulfonamides		フロセミド
55	Loop Diuretics	ジゴキシン	アミオダロン
56	Amiodarone	ジゴキシン	シクロスポリン
57	Cyclosporine		エリスロマイシン
58	Macrolide Antibiotics		プロパフェノン
59	Propafenone		キニジン
60	Quintidine		ミノサイクリン
61	Tetracycline		ベラパミル
62	Verapamil		プロプラノロール
63	Beta Blockers	エビネフリ	エリスロマイシン
64	Macrolide Antibiotics	エルゴタミン	インジナビル
65	Protease Inhibitors		エファビレンツ
66	NNRT Inhibitors		インジナビル
67	Protease Inhibitors	フェンタニル	リトナビル
68	Ritonavir	フレカイニド	リチウム
69	Lithium	ハロペリドール	エリスロマイシン
70	Macrolide Antibiotics	シンバスタチン	リファンピシ
71	Rifamycins	イソニアジド	セレギリン
72	MAO Inhibitors	レボドパ	レボプロキサシン
73	Quinolones	エリスロマイシン	アミノ酸製剤
74	L-Tryptophan	セレギリン	フルボキサミン
75	Fluvoxamine		ベチジン
76	Meperidine		イオトロラン
77	Iodinated Contrast Materials, Parenteral	メトホルミン	フルルビプロフェン
78	NSAIDs	メトトレキサート	ビベラシリン
79	Penicillins		プロベネシド
	Probenecid		

(Table 3. の続き)

Significance1の相互作用		参考にした医薬品添付文書	
80	Methotrexate	Salicylates	メトトレキサート
81		Sulfonamides	
82		Trimethoprim	
83	Nitrates	Sildenafil	ニトログリセリン
84	Nondepolarizing Muscle Relaxants	Aminoglycosides	ツボクラリン
85		Inhalation Anesthetics	
86		Tetracycline	ベンジルペニシリン
87	Phenothiazines	Quinolones	クロルプロマジン
88	Pimozide	Macrolide Antibiotics	ピモジド
89	Potassium Preparations	Potassium-Sparing Diuretics	塩化カリウム
90	Potassium-Sparing Diuretics	ACE Inhibitors	スピロラクトン
91	Quinidine	Amiodarone	キニジン
92	Quinolones	Cisapride	レボフロキサシン
93	Selective 5-HT1 Receptor Agonist	Ergot Alkaloids	スマトリプタン
94		MAO Inhibitors	
95	Sildenafil	Protease Inhibitors	シルデナフィル
96	Sympathomimetics	Serotonin Reuptake Inhibitors	トパミン
97		Hydantoins	
98		MAO Inhibitors	
99	Tacrolimus	Rifamycins	
100	Theophyllines	Haloethane	タクロリムス
101	Thiopurines	Allopurinol	テオフィリン
102	Tricyclic Antidepressants	MAO Inhibitors	アザチオプリン
103		NSAIDs	アミトリプチリン
104		Quinolones	
105	Vinblastine	Erythromycin	ビンブラスチン
106	Vinca Alkaloids	Azole Antifungal Agents	ビンブラスチン
			アスピリン
			スルファメトキサゾール
			トリメトプリム
			シルデナフィル
			アミカシン
			イソフルラン
			ミノサイクリン
			レボフロキサシン
			エリスロマイシン
			スピロラクトン
			エナラプリル
			アミオダロン
			シサプリド
			エルゴタミン
			セレギリン
			インジナビル
			フルボキサミン
			フェニトイン
			セレギリン
			リファンピジン
			ハロタン
			アロプリノール
			セレギリン
			フルルビピロフェン
			レボフロキサシン
			エリスロマイシン
			イトラコナゾール

* 両薬剤とも当院採用の医薬品 計80組

** リトナビルに対して併用禁忌

*** 非選択的MAO阻害剤に対して禁忌

能性がある。これらの報告は、適応症・承認用量の違いを問わず、日米に発現が認められている²⁾。そのため国内では「併用禁忌」、DIFでは「Significance 1」、PDRでは「contraindication」と評価され注意が喚起されている。

一方、日本の添付文書で「併用禁忌」とされているが、DIF、PDRに記載がない相互作用として、バルプロ酸とカルバペネム系抗生剤との併用がある。これは、小児のてんかん発作でバルプロ酸投与中の患者に肺炎の治療のためパニペネムを投与したところ、眼振発作が頻発しバルプロ酸の血中濃度が $10\mu\text{g/mL}$ 以下と低下を示した症例など、バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかん発作が生じたとの症例報告^{3,4)}による。しかし、同類のカルバペネム系抗生剤イミペネム/シラスタチンを発売しているアメリカの製薬企業であるメルク社の見解として日本発売元の製薬会社からは、この相互作用については、作用機序が明確でないこと、日本以外での報告が認められていないことなどからPDRに記載する必要はないとの回答が寄せられた。なお、わが国の添付文書チエナム[®]では併用禁忌である。

さらにジギタリス製剤と利尿薬、降圧剤、抗不整脈薬などの併用において、DIFではこれらに「Significance 1」の評価となっているが、わが国の添付文書では「併用注意」である。ジゴキシンとベラパミルを併用すると、消化管からの吸収増加、腎からの排泄阻害などによりベラパミルの血中濃度に比例してジゴキシンの血中濃度が、内服の常用量で60~90%上昇し、 3.3ng/mL に達したと報告⁵⁾されている。ジゴキシンについて、わが国の添付文書で「併用禁忌」とされている相互作用は、注射剤におけるカルシウム剤やスキサメトニウムのみである。

使用頻度が高いワーファリンについても、DIFでは「Significance 1」の相互作用が多いが、わが国ではワーファリンに拮抗作用を示すビタミンKのみが「併用禁忌」となっているにすぎない。

エノキサシンとフェンブフェンによる痙攣誘発で周知されたニューキノロン剤と非ステロイド性消炎鎮痛剤（以下、NSAIDと略す）の相互作用は、各種ニューキノロン剤と各種NSAIDの組み合わせによって、「併用禁忌」や「併用注意」とさまざまである。ニューキノロン剤であるノルフロキサシン（NFLX）とNSAIDであるフルビプロフェンとの相互作用は、日本の添付文書とDIFとの評価の違いがみられる。NFLXと同じ系のエノキサシン（ENX）とフルビプロフェンアキセチルとの併用時に痙攣が誘発されたという報告⁶⁾をはじめ、いくつかの報告がなされたことにより、日本では「併用禁忌」とされている。しかしDIFでは、エノキサシン、ノルフロキサシンともに記載がなかった。またPDRに

おけるエノキサシンの記載では、NSAIDとの併用はcontraindicationと記載されているものの、ノルフロキサシンでは記載されていない。このように日米間には評価に差がある。

今回の調査において、わが国の添付文書で「併用禁忌」および「原則禁忌」とされている相互作用でもDIF、PDRでは必ずしも禁忌でないものもあり、記載されていないものさえある。また添付文書で「併用注意」のものであってもDIFで「Significance 1」に重要に評価されている相互作用のあることが判明した。

このように相互作用の評価において、人種、使用法の異なりも考慮しなければならないものの、日米に差異があることは、処方医や処方鑑査する薬剤師にとって憂慮すべきことである。すなわち、情報社会の国際化を考えると、情報評価の差異は患者治療の合理性、医事紛争の論点において好ましいものではないと考えられる。医療従事者、製薬企業、国家が一体となつて的確な情報評価を行い、患者治療に活かすことが重要である。

当薬局では、わが国の添付文書で「併用禁忌」および「原則禁忌」のみならず、「併用注意」であっても、DIFで「Significance 1」とされている相互作用については「重要な相互作用」として以下のように処方鑑査を行うこととした。

添付文書で「併用禁忌」および「原則禁忌」の76組の処方では、併用を避ける代替え薬を示し変更を求める。

添付文書で「併用注意」のうち、DIFで「Significance 1」に評価されている処方では、疑義照会を行い医師に注意を促し、可能ならば変更を求める。しかし変更できない場合は、入院患者に関してモニタリングを行うなどをして、医薬品の適正使用を目的とし処方チェックを行うこととした。

引用文献

- 1) Caballero-Granado FJ, et al, Ergotism related to concurrent administration of ergotamine tartrate and ritonavir in an AIDS patient, *Antimicrob Agents Chemother*, **41**, 1207(1997).
- 2) Communication from Janssen Pharmaceutica, October 14(1995).
- 3) 厚生省医薬品副作用情報, No. 137(1996).
- 4) 長井健祐, 松尾勇作, 山田孝, 織田慶子, 阪田保隆, 加藤裕久, Panipenem/Betamipron 投与後にバルプロ酸血中濃度の低下を認めた3小児例, *日本化学療法学会雑誌*, **44**, 361(1996).
- 5) J. Zatuchni, Verapamil-digoxin interaction, *Am. Heart J.*, **108**, 412-413(1984).
- 6) 厚生省医薬品副作用情報, No. 120(1993).