

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

山浦克典^{*1}, 日吉奈奈¹, 小川雅教², 野本 禎³

株式会社あさひ調剤¹

有限会社メディファーム²

東日本メディコム株式会社³

Clinical Usefulness of a Database Predicting Drug-Drug Interactions Using Metabolic Information for Cytochrome P-450, as Evaluated from Dosage and Adverse Events of HMG-CoA Reductase Inhibitor Atorvastatin

Katsunori Yamaura^{*1}, Nana Hiyoshi¹, Masanori Ogawa² and Tadashi Nomoto³

Asahi-Chozai Co., Ltd.¹

Medipharm Co.²

Higashi-Nihon Medicom Co., Ltd.³

(Received July 31, 2006
Accepted October 10, 2006)

We created a new database (CYP database) to predict drug-drug interactions based Cytochrome P-450-related metabolic information and then evaluated the clinical effect of the concurrent administration of drugs that are not noted as contraindicated or requiring caution when co-administered with atorvastatin in package inserts, but are listed as requiring caution in concomitant administration in the CYP database, based on the dosage and adverse events of atorvastatin. We collected information on mean dosage and adverse events for 142 patients taking atorvastatin out of the 10,018 patients targeted. The mean administered dosage of atorvastatin for the group receiving combinations requiring caution according to the database was 8.3 mg, less than the 9.2 mg mean dosage for the group not taking combinations requiring caution. The occurrence of adverse events for the groups taking atorvastatin with other drugs requiring caution as listed in the package insert, and the CYP database were 8.3 and 8.5%, respectively, (relative risks 3.07 and 3.15, respectively) much higher than the 2.7% adverse event rate for the group not taking drugs requiring caution together with atorvastatin. The rate for adverse events in the case of the group taking combinations listed as requiring caution in both the package insert and CYP database was 22.2%, and the relative risk was 8.22, both high rates. On the basis of these results, information on combinations requiring caution from the CYP database is clinically as useful as that from the package insert.

Key words — cytochrome P 450, drug-drug interaction, atorvastatin, adverse events, CYP database

緒 言

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、代謝部位におけるものは37%と最も多く、その96%は薬物代謝酵素チトクローム P450(CYP)が関与す

るものである¹⁾。さらに数多く存在する CYP 分子種のうち、医薬品の代謝には CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 および 3A4 の 5 分子種で95%以上を占める²⁾。現在、医薬品添付文書において情報提供されている CYP 代謝分子種情報は、上記 5 分子種に 2A6, 2B6, 2C8, 2E1 を加えた 9 分子種であるが、今後さらに増えていく

* さいたま市北区東大成町 1-626-1 ; 1-626-1, Higashiohinari-cho, Kita-ku, Saitama-shi, 331-0814 Japan

と予想される³⁾。ところが代謝に関する CYP 分子種について併用注意とされても具体的な医薬品名の記載がないものがほとんどであり、実際の医療現場ではどの併用薬がどの CYP 分子種で代謝されるかを一つ一つ確認していかなければならず、膨大な時間を要する。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中に相互作用に関して記載された医薬品名に基づいて作成されたものは存在するが、添付文書中の CYP 代謝に関する情報を加味したものは存在しなかった。そこで、医薬品添付文書中の CYP 代謝が関与する相互作用情報に基づいて、CYP 分子種と薬剤の関与形態毎に分類し、薬物相互作用を推測する新規データベース (CYP データベース) を構築して電子薬歴に組み込み、処方された医薬品の全組合せについての判定を可能とし、実際の業務における適応を試みた。業務を行っていくにつれ、CYP 3A4 で代謝される HMG-CoA 還元酵素阻害剤アトルバスタチン⁴⁾ による副作用により投与中止となった症例に、CYP データベースにより併用注意となる医薬品を併用していた患者が多いのではとの声が複数の薬剤師から聞こえてきた。そこで、今回の報告では CYP データベースの臨床上的有用性を検討すべく、アトルバスタチンを服用中の患者を中心として以下の検討をした。

まず、併用注意薬の併用により、アトルバスタチンの血中濃度が上昇すると仮定すると、患者のアトルバスタチン投与量は自然と低用量に調節されていくと予測し、平均投与量を指標に CYP データベースによる併用注意薬を併用する患者 (CYP 併用注意群) と、添付文書中の併用注意薬を併用しない患者 (非併用注意群) についてそれぞれのアトルバスタチン平均投与量を比較検討した。

さらに、アトルバスタチンによる副作用発症に対する CYP 併用注意の影響について検討すべく、副作用によりアトルバスタチンの投与が中止となった患者情報を電子薬歴の記録に基づいて調査し、副作用発症リスクと添付文書併用注意あるいは CYP 併用注意の関与について副作用発症率とリスクオッズを指標に検討した。

方 法

1. 対象

2004年10月1日から2006年1月31日の16カ月間、あさひ調剤薬局町田店にて処方せんを受付けた患者を対象とした。すべてのデータは著者らが所属するあさひ調剤薬局町田店のものであり、個人情報については、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン (平成16年12月24日通達)」に従い匿名化

して取扱った。

2. 薬剤服用歴の管理

調剤録および薬剤服用歴の作成には東日本メディコム (株)製の対話型電子薬歴管理システム Drugstar Cereb (電子薬歴) を用い、SOAP 形式にて患者の症状に関する情報、服薬指導内容を記録し管理した。業務は 8 人の薬剤師が担当した。

3. CYP データベースの構築

医薬品添付文書の相互作用に関する記述から CYP に関する情報をすべて抽出し、代謝に関与する CYP 分子種およびその関与形態を代謝、競合、結合阻害あるいは誘導に分類し、辞書として作成した。データベースをコンパクト化するため、一般名のみ組合せにおいて薬物代謝酵素の重なりがないかを総当たり組合せ処理を行い、重なりがあればこれを有害事象が発生しうる可能性があるものとして、対として保持するしくみとし、同じ CYP isoform で代謝され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 (CYP データベース)^{*5)} とした。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。このデータベースは添付文書中に併用禁忌もしくは併用注意薬として記載がある薬剤と重複する組合せも存在するため、今回の調査では添付文書併用禁忌および併用注意薬を差し引いた部分を CYP 併用注意とした (図 1)。CYP データベースは電子薬歴に搭載し、一般名と商品名を自動変換して表示する仕様としており、商品名で入力された処方内容を一般名により自動的に CYP データベースで解析し、同一患者に処方されている医薬品中に併用注意薬が存在した場合、結果を商品名で警告表示するシステムとした。さらに、添付文書併用禁忌、添付文書併用注意および CYP 併用注意別に表示できる仕様とした。

4. 調査方法

併用薬情報、アトルバスタチン投与量およびアトルバスタチンによる副作用症状は電子薬歴の記録に基づいて調査期間の範囲で記録内容を判読し、アトルバスタチンの投与中止理由が医師によりアトルバスタチンの副作用と判断されたと電子薬歴で確認された患者を副作用症例とした。

5. 統計解析

アトルバスタチン平均投与量については平均値±標準

*<http://www.ipdl.ncipi.go.jp/Tokujitu/tjsogodb.ipdl?N0000>=101

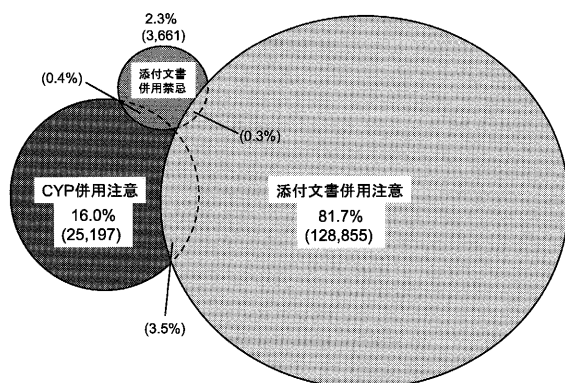


図1. CYP併用注意と添付文書併用禁忌および添付文書併用注意の関係

数値は国内承認医療用医薬品(一般名)における併用禁忌もしくは併用注意となる薬剤の組合せ数および比率を示す。CYP併用注意: CYP代謝に関する情報に基づいた相互作用の組合せから、添付文書に併用禁忌もしくは併用注意として記載のある薬剤の組合せを差し引いたもの。

(例)ワーファリンの場合: CYP代謝に関する情報に基づいた相互作用の組合せ94組から添付文書に併用禁忌(0組)もしくは併用注意(82組)として記載のある薬剤の組合せ82組を差し引き、CYP併用注意薬数は12となる。

誤差で表し、3群以上の平均値の差の検定は非併用注意群を対照とし、ANOVAおよびこれに引き続くDunnett's testを用いた。また、副作用の相対リスクの検討結果は2×k分割表によるカイ二乗検定を行った。解析にはStat Light (Yukms Co.)を用いた。

結 果

1. CYPデータベースで推測される併用注意薬と併用患者数

調査期間中処方せんを受付けた対象患者は計10,018人であった。受付処方せんの99%は近隣の病院のもの(13診療科, 処方せん発行医30人)であった。CYPデータベースで併用注意薬を有する医薬品は取扱い内服医薬品535品目中71品目(13.3%)であり、そのうち主要29品目の処方患者数とCYP併用注意率を表1に示す。主要29医薬品の代謝に関与するCYP分子種は1A2, 2C9, 2C19, 2D6および3A4であり、関与率はそれぞれ10.3, 24.1, 17.2, 20.7および79.3%で、CYP3A4に

表1. CYPデータベースで抽出された併用注意薬剤と併用患者数

医薬品名	CYP代謝酵素	CYP併用注意薬数(成分)	全服用患者(人)	CYP併用患者(人)	CYP併用率(%)
alprazolam	3A4	15	17	3	17.6
atorvastatin	3A4	16	142	56	39.4
brotizolam	3A4	14	63	24	38.1
carbamazepine	3A4	10	19	1	5.3
carvedilol	3A4	13	56	31	55.4
cilnidipine	2C19, 3A4	15	29	16	55.2
cilostazol	2C19, 2D6, 3A4	24	44	27	61.4
cimetidine	1A2, 2C9, 2D6, 3A4	3	14	1	7.1
clarithromycin	3A4	10	656	34	5.2
dextromethorphan	2D6	4	1106	16	1.4
disopyramide	3A4	14	10	5	50.0
donepezil	2D6, 3A4	20	9	5	55.6
ethyl loflazepate	3A4	7	12	4	33.3
etizolam	2C9, 3A4	14	164	48	29.3
loratadine	2D6, 3A4	21	46	16	34.8
lornoxicam	2C9	3	227	11	4.8
meloxicam	2C9	2	249	16	6.4
nateglinide	2C9	4	11	2	18.2
nifedipine	3A4	11	82	29	35.4
omeprazole	2C19, 3A4	18	18	8	44.4
pranlukast	3A4	16	67	11	16.4
propiverine	3A4	16	42	17	40.5
propranolol	1A2, 2C19, 2D6	7	18	16	88.9
rabeprazole	2C19, 3A4	20	80	35	43.8
simvastatin	3A4	16	17	5	29.4
triazolam	3A4	13	27	6	22.2
verapamil	3A4	10	26	12	46.2
warfarin	2C9	1	35	4	11.4
zolidem	1A2, 2C9, 3A4	18	138	75	54.3

データはあさひ調剤薬局町田店の取扱い内服医薬品535成分を対象とした結果を示す。

よって代謝される医薬品が最も多かった。

2. 併用薬の有無とアトルバスタチンの平均投与量との関係

全アトルバスタチン服用患者は142名、平均年齢は64.3歳だった。アトルバスタチンの平均投与量は非併用注意群、添付文書併用注意群およびCYP併用注意群でそれぞれ9.2, 8.7および8.3mgであり、有意差は認められなかったもののCYP併用注意群のアトルバスタチン服用量は非併用注意群に比較して低い傾向を示した(表2)。対象患者の平均年齢は、非併用注意群、添付文書併用注意群およびCYP併用注意群でそれぞれ62.7, 63.8および66.7歳であり、有意差は認められなかった。また、各群の男女構成比には大きな違いはみられなかった。

3. CYPデータベースで推測される併用注意薬別アトルバスタチン平均投与量

CYP併用注意群について、併用薬剤別にアトルバスタチンの平均投与量を比較した(図2)。併用薬剤は服用

患者が3人以上のものを対象とした。非併用注意群のアトルバスタチン平均投与量9.2mgに対し、エチゾラムおよびゾルピデム併用群ではそれぞれ6.6および7.2mgと有意に低かった($p=0.046$ および $p=0.039$)。平均年齢は非併用注意群、エチゾラム併用群およびゾルピデム併用群でそれぞれ62.7, 67.9および68.3歳であり、有意差は認められなかった。

4. アトルバスタチンによる副作用が原因で投与中止となった患者の副作用症状の内訳

調査期間中、アトルバスタチンが原因と思われる副作用発症のため、アトルバスタチンの投与が中止となった患者数は、アトルバスタチン服用患者142人中9人(6.3%)であった。また、その主な副作用症状の内訳は脱力感、筋肉痛、着色尿および発疹の順に多くそれぞれ40, 30, 20および10%であった。なお、9人中1人は脱力感と筋肉痛を併発していた。アトルバスタチンにより副作用を発症した患者、副作用を発症しなかった患者およびアトルバスタチン服用患者全体の平均年齢はそれぞ

表2. 併用薬の有無とアトルバスタチンの平均投与量の関係

アトルバスタチン投与量	非併用注意群	添付文書併用注意群	CYP併用注意群
2.5mg (人)	1	1	2
5mg (人)	17	4	16
10mg (人)	53	16	38
20mg (人)	3	0	0
合計患者数(人)	74	21 ^{a)}	56 ^{a)}
男性:女性	34:40	7:14	31:25
平均年齢±S.E.(year)	62.7±1.31	63.8±2.25	66.7±1.28
平均投与量±S.E.(mg)	9.2±0.37	8.7±0.54	8.3±0.34

a) 添付文書併用注意とCYP併用注意を同時服用する9人を含む。

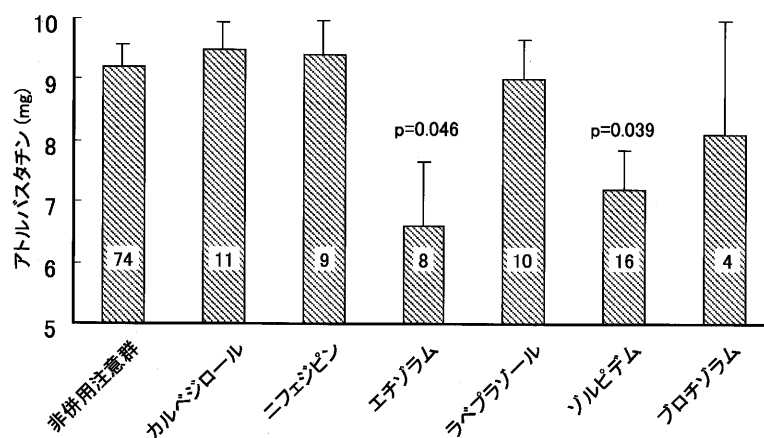


図2. 併用薬剤別アトルバスタチンの平均投与量

P値は非併用注意群に対する統計学的有意差を示す。
Y軸の値はアトルバスタチンの平均投与量±S.E.を、
数字は患者数を示す。

れ66.1, 64.2および64.3歳であり, またアトルバスタチンの平均投与量はそれぞれ8.9, 8.8および8.8mgであった(表3).

5. 添付文書およびCYPデータベースによる併用注意薬の併用とアトルバスタチンの副作用発症との関係

アトルバスタチンによる副作用発症率と相対リスクを解析した. 非併用注意群の副作用発症率は2.7%であった. これに対し, 添付文書併用注意群およびCYP併用注意群のアトルバスタチンによる副作用発症率はそれぞれ8.3および8.5%と高い傾向を示し, 相対リスクはそれぞれ3.07および3.15とほぼ同等の値を示した. さらに, 添付文書中の併用注意薬とCYPデータベースによる併用注意薬を重複して併用する患者群において, 有意差はないものの副作用発症率は22.2%, 相対リスクも8.22とさらに高い傾向を示した(表4).

6. アトルバスタチンの副作用発症リスクにおける添付文書およびCYPデータベースによる併用注意薬の関連性

添付文書中の併用注意薬の有無およびCYPデータベースによる併用注意薬の有無によるアトルバスタチンの副作用リスクオッズ比を解析したところ, 添付文書併用注意あり群となし群におけるCYP併用注意薬有無の副作用リスクオッズ比はそれぞれ3.14および3.32で全体のリスクオッズ比3.33と同等だった. また, CYP併用注意あり群となし群における添付文書併用注意薬有無の副作用リスクオッズ比はそれぞれ3.08および3.25であり, こちらも全体のリスクオッズ比3.21と同等だった. これよりアトルバスタチンの副作用発症リスクの増加に関してCYP併用注意薬は添付文書併用注意薬に影響を受けず, お互い独立してリスクの増加に関与している傾向が認められた(表5).

表3. アトルバスタチンによる副作用発症者の平均年齢と平投与量

	患者人数(人)	%	平均年齢(歳)	アトルバスタチン 平均投与量(mg)
副作用なし	133	93.7	64.2±0.95	8.8±0.26
副作用あり	9	6.3	66.1±2.10	8.9±0.73
脱力感	4			
筋肉痛	3			
着色尿	2			
発疹	1			
全患者	142	100	64.3±0.90	8.8±0.24

値は平均値±S. E.

表4. 添付文書およびCYP併用注意群のアトルバスタチン副作用発症率と相対リスク

併用分類	患者(人)	副作用(人) ^{a)}	発症率(%)	相対リスク
非併用注意群	74	2	2.7	-
添付文書併用注意群	12	1	8.3	3.07
CYP併用注意群	47	4	8.5	3.15
添付文書併用注意かつCYP併用注意群	9	2	22.2	8.22

a) 副作用の内訳は脱力感(4), 筋肉痛(3), 着色尿(2), 発疹(1)であった. アトルバスタチン以外の併用薬はゾルピデム(2), ラベプラゾール(1), ニフェジピン(1), カルベジロール(1), オメプラゾール(1)だった(カッコ=人数).

表5. アトルバスタチン副作用発症リスクにおける添付文書併用注意薬およびCYP併用注意薬の関連性

				副作用 ^{a)}		計	オッズ	オッズ比
				あり	なし			
全体		CYP併用注意薬	あり	6	50	56	0.120	3.33
			なし	3	83	86	0.036	
添付文書併用注意薬	併用あり	CYP併用注意薬	あり	2	7	9	0.286	3.14
			なし	1	11	12	0.091	
	併用なし	CYP併用注意薬	あり	4	43	47	0.093	3.32
			なし	2	72	74	0.028	
全体		添付文書併用注意薬	あり	3	18	21	0.167	3.21
			なし	6	115	121	0.052	
CYP併用注意薬	併用あり	添付文書併用注意薬	あり	2	7	9	0.286	3.08
			なし	4	47	51	0.093	
	併用なし	添付文書併用注意薬	あり	1	11	12	0.091	3.25
			なし	2	72	74	0.028	

a)副作用の内訳は脱力感(4), 筋肉痛(3), 着色尿(2), 発疹(1)であった. アトルバスタチン以外の併用薬はゾルピデム(2), ラベプラゾール(1), ニフェジピン(1), カルベジロール(1), オメプラゾール(1)だった(カッコ=人数).

考 察

2006年4月現在, 国内全医療用内服医薬品3,028品目中の246品目(8.1%)にCYP併用注意薬が存在している. 当薬局にて取扱う医療用内服医薬品においては13.3%にCYP併用注意薬が存在し, これらの薬剤を服用する患者の3分の1が実際にCYP併用注意薬を併用していた. 医薬品の代謝に最も重要な役割を果たしているのはCYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6および3A4の5分子種であるが¹⁾, われわれの主要品目の代謝に関わるCYPもすべてこの5分子種であった(表1).

薬局において投与薬剤の血中濃度測定をすることは一般には困難なので, 間接的に併用薬によるアトルバスタチンの血中濃度上昇を推測する方法として, 今回アトルバスタチン服用患者の平均投与量を調査した. これは, 併用薬との相互作用によりアトルバスタチンの血中濃度が上昇すると, 生化学データの改善程度を踏まえて, 自然と患者の投与量は低用量に調節されていくと仮定したのである. 今回の検討では, 非併用注意群に比較してCYP併用注意群のアトルバスタチン平均投与量が低く, その内訳をみるとゾルピデムとエチゾラムの投与量のみが有意に低用量だったことから, アトルバスタチンのCYP3A4による代謝において, 同一の分子種で代謝されるこれらの薬剤が何らかの影響を及ぼすことにより

血中濃度を上昇させる可能性が考えられた(表2および図2). しかしながら, これを事実とするには本検討の患者数が少なく推測の域を脱し得ないので, 将来それぞれの医薬品販売メーカーによって詳細を検討し, 事実であれば早急に添付文書中の併用注意薬として記載されることが望まれる.

HMG-CoA還元酵素阻害剤に共通する重篤な副作用は横紋筋融解症などの筋肉毒性であり, その自覚症状は四肢の脱力, 筋肉痛および着色尿である⁶⁾. 今回の検討で, 副作用によりアトルバスタチン投与中止となった患者症状の多くはこれらの自覚症状と一致していた(表3). なお, 副作用症状を電子薬歴に記録した薬剤師に偏りはなかった.

横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり⁷⁾, 腎機能は年齢にともなって低下することから⁸⁾, 年齢の高い患者がアトルバスタチンによる副作用を発症した可能性がある. ところが, アトルバスタチンの副作用を発症した患者の平均年齢は66.1歳であり, アトルバスタチン服用患者の平均年齢64.3歳と比べ1.8歳と差がほとんどないことから, 年齢による腎機能低下の影響は今回の副作用発症には関与していないと思われる(表3). HMG-CoA還元酵素阻害剤による横紋筋融解症の発症リスクは用量依存的に高まり, CYP3A4を介してアトルバスタチンの代謝を阻害する薬剤の併用による

血中濃度上昇が発症リスクの上昇につながるので⁶⁾, アトルバスタチンの平均投与量の検討結果も合わせ考えると, 今回の横紋筋融解症例の発症機構には CYP を介する代謝阻害が強く関与している可能性が考えられる.

今回の検討では, アトルバスタチンによる副作用発症率に対し, CYP データベースにより推測される併用注意は添付文書中の併用注意と同等の相対リスクを示しており(表4), さらに CYP データベースによる併用注意薬は添付文書中の併用注意薬に影響を受けず, お互い独立してアトルバスタチンの副作用発症リスクの増加に関与していたことから(表5), 相乗作用により副作用リスクを高める可能性が考えられた. これより CYP データベースによる併用注意は添付文書中の併用注意と同程度に臨床上有用な情報であると考えられ, さらに添付文書併用注意と CYP 併用注意を同時にチェックできるシステムは, 添付文書情報のみでは推測できない医薬品による副作用の回避に有効であると思われる.

引用文献

- 1) 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*, **31**, 992-996 (1995).
- 2) S.A. Wrighton, J.C. Stevens, The human hepatic cytochromes P450 involved in drug metabolism, *Crit. Rev. Toxicol.*, **22**, 1-21 (1992).
- 3) “医療用医薬品集2005”, (財)日本医薬情報センター, 丸善, 東京, 2005, pp.1-2686.
- 4) M. Ishigami, T. Honda, W. Takasaki, T. Ikeda, T. Komai, K. Ito, Y. Sugiyama, A comparison of the effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a (HMG-CoA) reductase inhibitors on the CYP3A4-dependent oxidation of mexazolam in vitro, *Drug Metab. Dispos.*, **29**, 282-288 (2001).
- 5) 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, 特許庁.
- 6) M. Ucar, T. Mjorndal, R. Dahlqvist, HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity, *Drug Saf.*, **22**, 441-457 (2000).
- 7) リピトール添付文書, アステラス製薬(株), 2006.
- 8) 吉田篤博, 木村玄次郎, 加齢と腎障害, *Thrombosis and Circulation*, **8**, 244-248 (2000).