

薬物動態における相互作用と
その添付文書による情報提供に関する研究
ースタチン、カルシウム拮抗剤
及びグレープフルーツジュースー

齋 藤 充 生

目次

序論	1
第1章 添付文書における代謝関連情報の記載状況	6
第2章 現行の添付文書に対する医療従事者の意識調査	18
第3章 スタチンの相互作用情報と添付文書との比較解析	41
第4章 カルシウム拮抗剤の相互作用情報と添付文書との比較解析	61
第5章 柑橘類の摂取による臨床薬物動態相互作用に関する調査研究	77
第6章 よりわかりやすい添付文書への改善提言--日本におけるスタチン系薬剤の 添付文書の評価と改訂案--	96
総括	114
今後の研究の方向	119
引用文献	120
謝辞	143

序論

<添付文書について>

医療用医薬品に関して、製造販売業者から医療従事者に提供される情報源としては、Table 1 に示すように様々なものがあるが、このうちでも、添付文書は、薬事法第 52 条において、用法・用量その他使用及び取扱い上の必要な事項として、記載が義務づけられており、基本的な情報源として医薬関係者の専門的な見地からの適正使用実施のための判断材料を示すだけでなく、医療保険や医療訴訟等での「医療水準の推定根拠」⁽¹⁾などとしても用いられる重要なものである。

我が国の添付文書は、当初、宣伝的な意味合いの強い物であったが、昭和 40 年代より記載事項の整備、統一化がはかられてきた⁽²⁾。現在の添付文書の記載事項は、平成 5 年のソリブジン事件を契機に見直されたものである。ソリブジン事件は、抗ウイルス薬ソリブジンと、フルオロウラシル系抗がん剤の致死的な相互作用について、非臨床試験結果をもとに添付文書において注意がなされていたにもかかわらず、実際には併用が行われ、市販直後に多数の被害を出したものであり、その一因として、多施設診療、医薬分業の問題に加え、添付文書の記載がわかりにくかったことが指摘されている⁽³⁾。

これを受け、旧厚生省は添付文書の記載の見直しに着手し、平成 9 年より、処方の流れに沿った理解しやすく活用しやすい形式を目指して、記載項目の絞り込み、記載順序の見直し、相互作用への表形式の導入などの改訂を行い⁽⁴⁾、すでに承認されていた医薬品についても、平成 11 年中に新しい様式に切り替えるよう、通知を発出した。

しかしながら、承認審査の際には、新しく申請される医薬品については、その時点での入手しうる限りの情報を元に、評価が行われ、添付文書についても記載の充実が図られているものの、承認後のメンテナンスについては、緊急安全性情報の対象となるような重大なものをのぞき、申請者の自主的な改訂に任されてきている。

このため、添付文書毎に、記載内容が不統一になっている可能性、また、記載内容が、実際に医療従事者が使いやすい物になっていない可能性が否定できず、特に承認後に得られた最新の研究成果は十分に反映されていない可能性が懸念される。

<相互作用について>

医薬品相互作用は、「他の医薬品と併用することにより、当該医薬品又は併用薬の薬理作用の増強又は減弱、副作用の増強、新しい副作用の出現又は原疾患の増悪等が生じる場合」と

定義づけられている⁽⁵⁾。医薬品の安全性は、開発段階の非臨床試験、臨床試験では、主として当該医薬品を単独で使用情况の安全性について検討されるが、医療現場では、平均して3～4剤が使用されるなど単独投与よりもむしろ併用して用いられることが多く⁽⁶⁾、市販後に予期せぬ相互作用が生じる場合がある。医薬品有害事象は米国の死亡原因の4～6位（全米で10万人の死者）⁽⁷⁾⁽⁸⁾、また、入院原因の6.5%とされ⁽⁹⁾、広義の医療エラーの中で、相互作用は大きな原因の一つであり⁽¹⁰⁾、入院原因の約17%は相互作用が原因との報告もある⁽⁹⁾。また、複数の薬剤を処方されている患者の60%に相互作用の可能性があるとの報告もある⁽¹¹⁾。

Table 2 に相互作用を一因として市場撤退した医薬品を例示する。テルフェナジン(Terfenadine)、ミベフラジル(Mibefradil)、アステミゾール(Astemizole)、シサプリド(Cisapride)は、単剤では大きな問題とならなかったQT延長作用が、市販後に広く使用される中で、代謝阻害剤と併用され、血中薬物濃度が上昇することなどにより、発現したものである。

また、セリバスタチン(Cerivastatin)については、単独使用でも、スタチン系薬剤に共通して現れる横紋筋融解症が報告されているが、特に、高脂血症治療薬であるゲムフィブロジルとの併用により、横紋筋融解症の発現頻度が単剤使用時に比べて著しく増加し、市場撤退に至ったものである。

医薬品の薬物動態学的相互作用は、医薬品の吸収、代謝、排泄など、様々な段階で起こるが、約40%が代謝部位で起きると考えられている⁽¹²⁾⁽¹³⁾。そのうち、薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP)は、多くの医薬品の代謝に関わっており⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾、代謝部位における薬物間相互作用のうちの9割以上がこのCYPを介したものと考えられている⁽¹²⁾⁽¹³⁾。CYPには基質特性等が異なる多数のアイソザイムが存在し、1つの酵素が複数の薬物の代謝に関わることから、薬物間相互作用や、食品との相互作用が生じるが、特に、CYP3A4は、半数の医薬品代謝に関与するとも言われている⁽¹⁷⁾。

また、相互作用の重要な因子として、トランスポーターがあげられる。トランスポーターについては、CYPに比べ、試験系が難しいなどの問題から、研究が遅れていたが、近年、多数の分子種や臨床上の関与の重要性、創薬上の重要性について明らかにされつつある。⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾ Fig. 1に、杉山らによる薬物輸送に関与する、小腸上皮細胞と肝細胞の主なトランスポーターを示す⁽¹⁸⁾。

<本研究の目的>

医師や薬剤師等の医療関係者に対する添付文書の内容は、相互作用の周辺研究や医薬品代

謝研究の最新情報を含むこと、使いやすい相互作用情報を含むことが重要であるが、特に CYP を介した相互作用については、分子種を含め、様々な非臨床及び臨床研究研究が行われており、医薬品の適正使用の観点からは、その研究情報が添付文書へ適正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、添付文書の相互作用の記載については、薬物間相互作用の重篤度、機序、根拠が不明確なこと、危険因子、回避法（代替薬、用法・用量調節等）の情報が少ないこと、相手方の薬剤が不明確なことなどが指摘されている⁽²¹⁾、⁽²²⁾。

本研究においては、このような添付文書の問題点について検証し、よりよい添付文書のあり方について検討するため、特に薬物動態学的相互作用情報に焦点を当て、日本の添付文書の特徴、問題点の解明と改善を試みた。

まず、添付文書の特徴及び問題点を把握し、添付文書の全体の傾向を把握するため、全添付文書を対象とした CYP 関連情報の記載状況の解析を行うとともに、医療従事者に対するアンケート調査により、添付文書の使用実態、使用者の視点からの問題点の把握を試みた。

また、薬物動態学的相互作用によって引き起こされる有害影響を防ぐためには、添付文書中に相互作用に関する定量的な情報を記載することが重要と考えられることから、P450 を中心とした医薬品相互作用の周辺研究の文献等調査により、学術文献情報、海外の添付文書と比較を行い、医薬品に関する学術文献情報、特に定量的情報が、添付文書のなかにどのように反映されているかの調査のため、相互作用が知られており、また、汎用される薬物群であるスタチン系薬剤及びカルシウム拮抗剤を対象に、文献情報と、添付文書の記載状況の比較を行った。

グレープフルーツジュースに関する相互作用情報と、添付文書情報についても解析を行った。

上記で得られた問題点を踏まえて、有用で使いやすい相互作用情報の具体的記載内容のあり方について検討し、記載すべき情報について検討し、適正使用等の判断材料となる具体的な添付文書内容のあり方について提言を行うこととした。

Table 1 添付文書と関連する情報

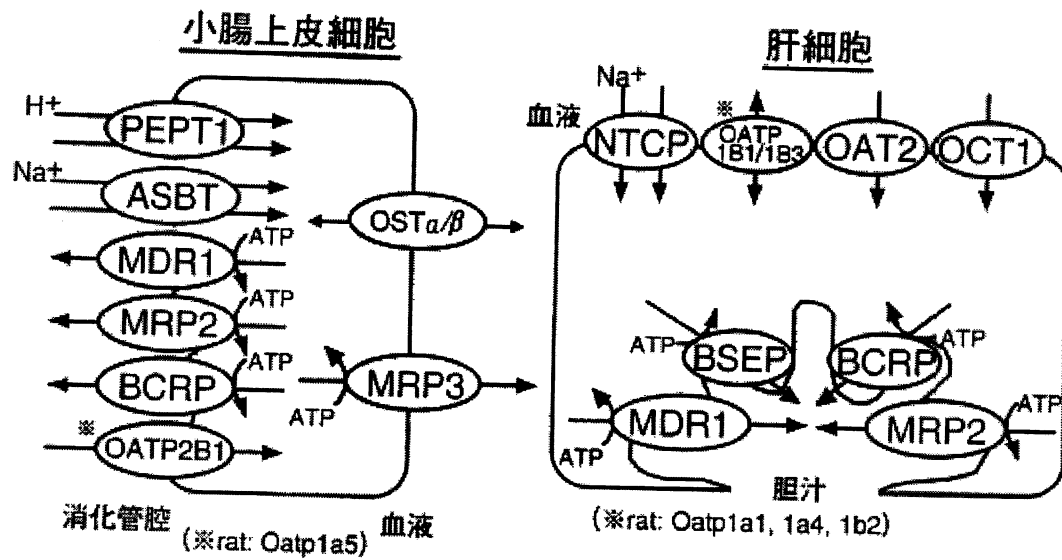
添付文書	薬事法に根拠を持つ基本的な情報提供文書 薬事法 第五十二条 医薬品は、これに添附する文書(略)に、次の各号に掲げる事項が記載されていなければならない。(略) 一 用法、用量その他使用及び取扱い上の必要な注意 (略)
インタビューフォーム	医療用医薬品添付文書等の情報を補完するために、日本病院薬剤師会が記載要領を策定し、薬剤師等のために製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料
新医薬品の「使用上の注意」の解説	新医薬品の市販開始直後の集中的な安全性確保対策のために新医薬品の納入にあたり医療機関・薬局に対し提供する使用上の注意を分かり易く解説した文書 (平成8年5月 市販後調査検討会)
くすりのしおり	患者向けの服薬説明書。くすりの適正使用協議会の基本フォーマットに従って作成、提供する個別処方せん医薬品の必要最小限の情報シート
患者向医薬品ガイド	医療用医薬品を患者等が正しく理解し、重篤な副作用の早期発見等に資するよう広く国民に対して提供するものである直接インターネットを通してその情報を入手し活用 添付文書に警告欄が設けられているもの、患者に対して、特別に適正使用に関する情報提供が行われているもの等を対象(注射剤を除く糖尿病用剤、抗リウマチ薬、抗血小板薬、喘息治療薬)(平成17年以降)

Table 2 相互作用による有害事象発現を一因とする市場撤退事例

撤退理由	薬物名	用途	日本		アメリカ	
			販売	回収	販売	回収
QT 延長	テルフェナジン	抗ヒスタミン剤	1990	2000	1985	1998
	ミベフラジル	狭心症	—	—	1997	1998
	アステミゾール	抗ヒスタミン剤	1995	1999	1988	1999
	シサプリド	消化管運動改善剤	1989	2000	1993	2000
横紋筋融解症	セリバスタチン	高脂血症	1999	2001	1997	2001

WHO/EDM/QSM/99.2, 2001.3, 2003.5 Pharmaceuticals: Restrictions in Use and Availabilityおよび企業発表資料等より集計

Fig. 1 薬物輸送に関与する主なトランスポーター



杉山雄一, 前田和哉: 薬物トランスポーターの分子多様性、組織特異性、遺伝子多型 日本薬理学雑誌. 125: 178-84.(2005)より引用

第1章 添付文書における代謝関連情報の記載状況

第1節 目的

CYPは非常に多くの医薬品の代謝に関与すると言われているが、これまでに添付文書中のCYP関連情報について、全体の解析を行った報告はなく、これらの情報が適正に反映されているか否かについて、確認することは困難であった。

本研究では、添付文書におけるCYPの記載状況の全体像を把握するため、配合剤を除く日本で承認されている全ての医療用医薬品成分を対象に、添付文書全体におけるCYPの記載率と推移を調査し、記載の動向を解析した。また、合わせて承認段階でのCYPを特定する試験の実施状況について調査した。

第2節 方法

じほう社の日本医薬品集DB(2003年4月版)⁽²³⁾を用いて、配合剤を除く全ての医療用医薬品成分を対象に、添付文書中に、CYPの記載がある医薬品数を調査した。また、日本医薬品集DBの2000年4月版⁽²⁴⁾、2001年4月版⁽²⁵⁾、2002年10月版⁽²⁶⁾を用いて、各時点における記載率について解析し、CYP関連情報の記載状況の年次ごとの変化を調査した。

次に、医薬品の承認年と添付文書中のCYPに関する記載状況との関連性を調査する目的で、1991年から2002年まで各年に承認された新有効成分含有医薬品を医薬品製造指針(2001)⁽²⁷⁾及び医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(医薬品機構、2004年より医薬品医療機器総合機構に改組)の「医薬品情報提供ホームページ」(<http://www.pharmasys.gr.jp/>)より入手し、日本医薬品集DB(2003年4月版)⁽²³⁾を用いて、それぞれの医薬品の添付文書中のCYP関連情報の記載状況を調査した。

医薬品医療機器総合機構(http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_index.html)又は日本薬剤師研修センター(<http://www.jpec.or.jp/contents/c01/shinyaku.html>)の「医薬品情報提供ホームページ」より新薬承認情報集(1999年9月分から2002年)を入手し、承認時点での当該薬物に関与するCYP分子種を特定する試験(CYP特定試験)の実施率を調査し、添付文書への反映状況(日本医薬品集DB(2003年4月版))と比較解析した。

第3節 結果

1. 医薬品添付文書における CYP 関連情報の記載状況 (2003 年 4 月現在)

日本医薬品集データベース(2003 年 4 月版)⁽²³⁾に掲載されていた 2,022 種の医薬品のうち、239 種の医薬品(11.8%)の添付文書中に CYP 関連情報の記載が見られた。このうち、184 種については添付文書の相互作用の項に、149 種については作用の項に記載が見られ、94 種は相互作用及び作用どちらの項にも CYP 関連情報の記載が見られた。

1.1 各 CYP 分子種の記載状況

添付文書中に CYP 関連情報の記載が見られた医薬品(239 種)のうち、194 種の医薬品(総掲載医薬品の 9.6%)の添付文書中に CYP 分子種の記載が見られた (Fig.2)。添付文書中に最も多く記載されていた CYP 分子種は CYP3A4 で、126 種の医薬品(CYP 分子種の記載が見られた 194 種中の 65%)の添付文書中に記載が見られた。また、CYP2D6 (64 種、33%), CYP2C9 (39 種、20%), CYP1A2 (38 種、20%), CYP2C19 (32 種、16%)についても 30 種以上の医薬品の添付文書で記載が見られた。しかしながら、添付文書中には、CYP の関与を否定する記載もみられたため、代謝に関与する 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.3 示す。添付文書中に関与のある CYP 分子種の記載が見られた医薬品は 188 種(総掲載医薬品の 9.3%)であった。添付文書中に最も多く記載されていた CYP 分子種は CYP3A4(117 種、添付文書中に関与がある 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%)の記載が多く見られた。

添付文書中に記載されている関与する CYP 分子種のうち、約 60%は相互作用の項に記載されていたが、残りの約 40%は作用の項のみに記載されていた。この中には、作用の項で代謝に関わる CYP 分子種が記載されているにも関わらず、相互作用の項には関与する CYP 分子種が具体的に記載されていないものもあった。また、相互作用の項では、表中の"機序・危険因子"の欄に関与する CYP 分子種が記載されているものが多く見られたが、併用禁忌および併用注意の最初に関与する CYP 分子種が記載されているものの表中には具体的な記載がないものもあり、記載法に統一性が見られなかった。

1.2 薬効群別調査

薬効群別調査では、中枢神経系用薬では 62 種、循環器官用薬では 47 種、ホルモン剤では 24 種、化学療法剤では 23 種、腫瘍用薬では 22 種の医薬品の添付文書中に CYP に関連した記載が見られたが、それぞれの薬効群の全医薬品数に対する記載割合は、28.2%, 22.6%, 22.2%, 33.8%,

29.3%であり、大きな違いは見られなかった(Fig.4)。Table 3 に中枢神経系用薬、循環器官用薬、ホルモン剤、化学療法剤、腫瘍用薬の薬効小分類ごとの CYP 関連情報の記載状況を示す。抗腫瘍性植物成分製剤では 9 種中 8 種 (88.9%)、副腎ホルモン剤では 29 種中 21 種 (72.4%)、また、抗てんかん薬 (17 種中 9 種, 52.9%)、抗ウイルス剤 (26 種中 13 種, 50.0%)についても、50%以上の医薬品の添付文書中に CYP 関連情報が記載されていた。

添付文書中の各 CYP 分子種の記載状況を薬効群ごとに調査した結果を Fig. 5 に示す。ホルモン剤では CYP3A4 (CYP3A)のみが記載されていたが、それ以外の薬効群では特段の特徴は見られなかった。

1.3 その他関連情報の記載状況

二次代謝系として重要な抱合についての調査では、添付文書中に"抱合"の記載がある医薬品は 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)の記載が多く見られた。しかしながら、"抱合"の記載の多くは作用の項にあり、相互作用の項に記載されていたのはグルクロン酸抱合の 17 種のみであった。また、P-糖タンパクに関しては 7 種の医薬品の添付文書で記載が見られ、このうち 6 種は相互作用の項に記載が見られた。

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

添付文書中に CYP 関連情報の記載のある医薬品数および添付文書中に CYP 分子種の記載が見られた医薬品数を、2000 年 1 月版⁽²⁴⁾、2001 年 4 月版⁽²⁵⁾、2002 年 10 月版⁽²⁶⁾、2003 年 4 月版⁽²³⁾の日本医薬品集 DB を用いて調査した結果を Fig. 6 に示す。CYP の記載率が、2000 年の約 8%から 2003 年の約 12%まで、徐々に増加していること、分子種についても、同様に約 2 倍に増加していることが判明した。主な CYP 分子種毎 (CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9、CYP1A2、CYP2C19) の記載状況も、それぞれ約 3 年間で 2~3 倍に増加しており、分子種間で大きな違いは見られなかった(Fig. 7)。

一方、抱合に関する記載状況について 2000 年 1 月版 DB⁽²⁴⁾を用いて調査した結果、255 種の医薬品(総掲載医薬品の 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"の記載が見られた。2003 年 4 月版 DB を用いて調査した結果("抱合"の記載がある医薬品: 265 種、"グルクロン酸抱合"の記載がある医薬品: 176 種)と比較して、2000 年からの約 3 年間で抱合に関する記載状況がほとんど変化していないことが判明した。P-糖タンパクについては、2000 年 1 月版 DB を用いた調査では、添付文書中に全く記載が見られなかったが、2001 年 4 月版 DB で 4 種、2003 年 4 月版で 7 種の医薬品の添付文書

中に記載が見られた。

3. 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調査

1991 年以降に承認された医薬品について、調査時点(2003 年)での承認取得年と添付文書中の CYP に関する記載状況との関連性を調査した結果を Fig. 8 に示す。CYP 関連情報の記載は、1991-96 年承認されたものでは 7-26%、1999-2002 年のものでは 43-51%の医薬品の添付文書中にみられ、承認取得年が新しいものほど、記載が充実しており、特に 1997-1999 年の間に大幅な増加が認められた。

4. 承認申請時の CYP 分子種の特定を目的とした試験の実施状況および添付文書への記載

承認申請時に関与する CYP 分子種の特定を目的とした試験(CYP 特定試験)が実施された医薬品の割合の年次毎の変化を Fig.9 に示す。1999 年には CYP 特定試験の実施率は 50%程度であったが、2001 年から 2002 年にかけて著しい増加が認められ、2002 年には、8 割に増加した。一方、添付文書への CYP 関連情報の記載率は約半数で、大きな変化は見られなかった。承認申請時に CYP 特定試験が実施されたが、その情報が添付文書に記載されていない医薬品は 19 種であり、そのうち 13 種の医薬品では、承認申請資料で、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。

第4節 考察

添付文書中の CYP に関する記載率は年々上昇しているものの、添付文書に CYP 関連情報が記載されているものは、全医薬品の約 12%に過ぎなかった。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される⁽¹³⁾ことから考えると、全体の記載量は少なく、更に充実されるべきものと考えられた。薬効別調査では、中枢神経系用薬、循環器官用薬、ホルモン剤、化学療法剤、腫瘍用薬で記載率が高かった。約 10%の添付文書中で CYP 分子種が記載されていたが、記載割合は、CYP3A4 が 62%、CYP2D6 が 28%、CYP2C9 が 15%、CYP1A2 が 14%、CYP2C19 が 12%であり、これは、CYP が関わる薬の代謝において各分子種が関与する割合(CYP3A4: 約 55%, CYP2D6: 約 25%, CYP2C: 約 15%)^{(13) (17)}を反映していると考えられた。

また、承認取得年ごとの CYP 関連情報の記載は、1997-1999 年の間に大幅な増加が認められ最近承認された成分では約半数で記載されていることが判明したが、これは、ヒト組織を用

いた研究体制の整備⁽²⁸⁾を含む、CYP分子種に関する研究の進展の他、CYP分子種の記載については具体的に言及していないものの、1997年4月の「医療用医薬品添付文書の記載要領」の改訂^{(5) (29) (30)}により、相互作用欄の記載方法が定められ、機序についても一覧表中に記載することとされたことが原因の一つと考えられる。また、1997年7月の医薬品医療機器審査センターの発足に伴う審査体制の充実、1998年の非臨床薬物動態ガイドラインの通知⁽³¹⁾、1997年及び1999年の米国FDAの薬物相互作用関連ガイダンスの発表^{(32) (33)}、同じく、1997年の欧州における相互作用ガイドラインの策定⁽³⁴⁾の影響も考えられる。

承認申請資料の調査では、2001年から2002年にCYP特定試験の実施率の増加が認められた。これは、我が国での2001年の薬物動態、薬物相互作用ガイドラインの通知^{(35) (36)}、2000年の事務連絡において、相互作用欄に関与する代謝酵素名を記載するよう、再度周知されたこと⁽³⁷⁾などにより、試験方法や考慮すべき事項について明確化されたことによる影響が考えられる。一方、1999年以降に承認された医薬品の添付文書におけるCYP関連情報の記載率に変化は認められず、2002年に承認された医薬品については承認申請時に実施されたCYP特定試験の結果が添付文書に反映されている割合が低かった。このような結果が得られた要因の一つとして、CYPの関与を否定する結果が得られた場合には添付文書に記載しない傾向があると考えられるが、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。

吉田らは、2000-2003年の4年分の医薬品・医療機器等安全性情報（旧 医薬品・医療用具等安全性情報）に掲載された相互作用に関する添付文書改訂情報（426件）のうち、引用文献が学術雑誌や専門書、に記載されていたのは36.7%に過ぎず、39.7%が企業報告、23.6%が引用文献なしであったこと、文献の発表された時期も58.1%が5年以上前のものであったこと、代謝による相互作用の約半数がCYP3A4によるものであったことを報告している⁽³⁸⁾。この報告は、市販後に記載が追加された相互作用を解析したものであるが、今回の解析と同様に、承認取得年が古い医薬品の添付文書中では、添付文書が作成された後は新たな情報が反映されにくいことを示唆していると考えられる。

この結果は、添付文書記載要領の改訂や薬物動態、薬物間相互作用に関するガイドラインの公表なども相まって、CYPに関する情報は年々充実してきているものの、承認取得年が古い医薬品の添付文書中では、それらの情報が十分に反映されていない可能性があることを示唆していると考えられた。古くに承認された薬剤についても、臨床現場での相互作用の予

測のためには、新薬と同様に適正な情報の提供が必要と考えられる。

Fig. 2 添付文書中にCYP分子種が記載されている医薬品

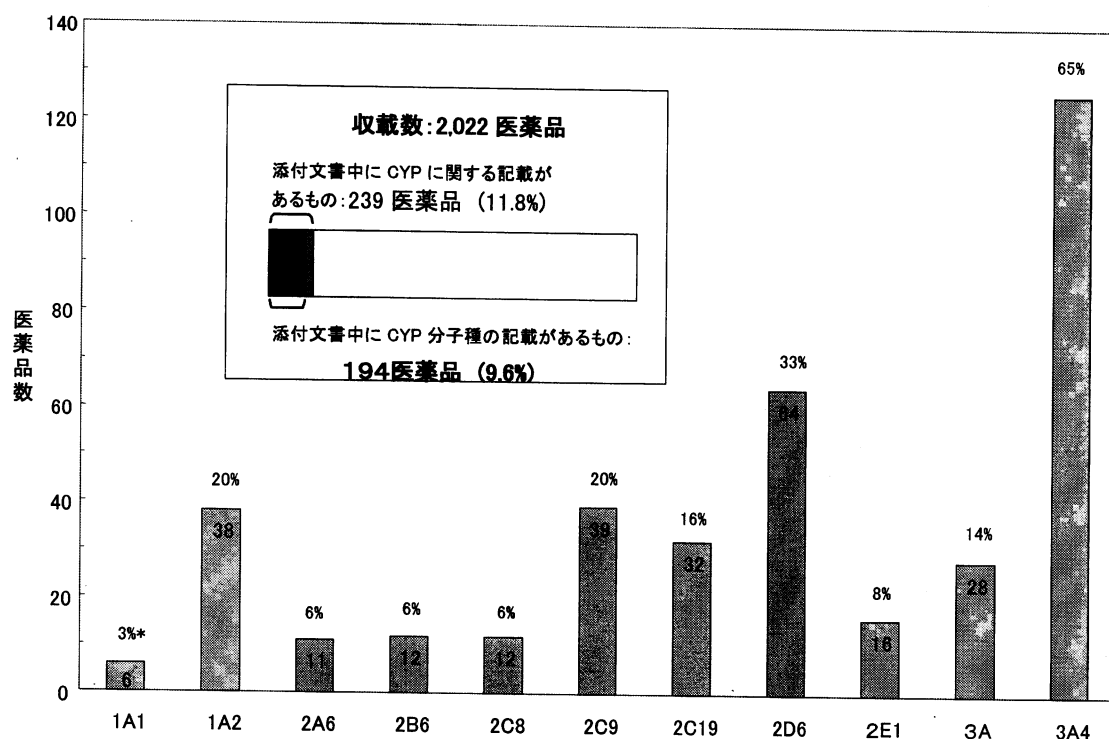


Fig. 3 添付文書中に関与のあるCYP分子種の記載がある医薬品

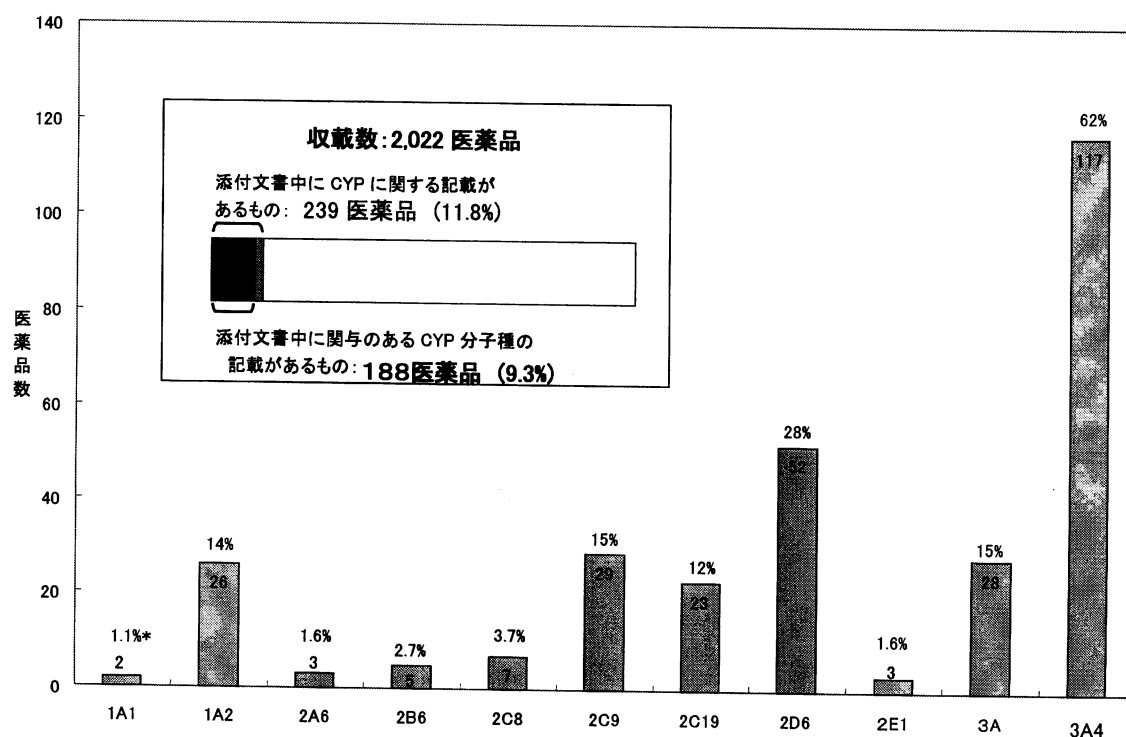


Fig. 4 添付文書中にCYPに関する記載がある医薬品の薬効群中の割合

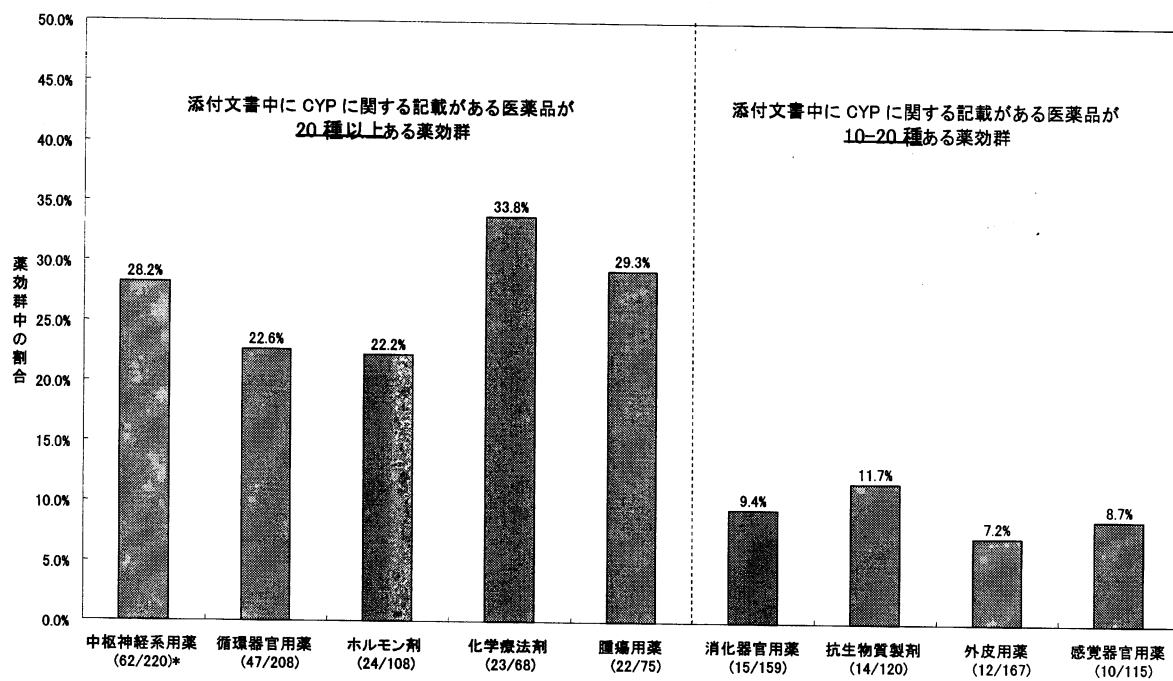


Table 3 添付文書中にCYPに関する記載がある医薬品の各薬効群中の割合(薬効小分類)

薬 効 群		添付文書中にシクロ-P450に関する記載がある医薬品		
薬 効 名	全医薬品数	医薬品数	薬効群中の割合	
中枢神経系用薬	220	62	28.2%	
全身麻酔剤	12	2	16.7%	
催眠鎮静剤、抗不安剤	45	17	37.8%	
抗てんかん剤	17	9	52.9%	
解熱鎮痛消炎剤	62	9	14.5%	
興奮剤、覚せい剤	2	0	0.0%	
抗パーキンソン剤	17	4	23.5%	
精神神経用剤	57	23	40.4%	
総合感冒剤	4	0	0.0%	
その他の中枢神経系用薬	14	2	14.3%	
循環器官用薬	208	47	22.6%	
強心剤	30	6	20.0%	
不整脈用剤	33	16	48.5%	
利尿剤	15	0	0.0%	
血圧降下剤	66	17	25.8%	
血管補強剤	0	0	—	
血管収縮剤	7	3	42.9%	
血管拡張剤	22	5	22.7%	
高脂血症用剤	21	5	23.8%	
その他の循環器官用薬	28	1	3.6%	
ホルモン剤	108	24	22.2%	
脳下垂体ホルモン剤	8	0	0.0%	
唾液腺ホルモン剤	1	0	0.0%	
甲状腺、副甲状腺ホルモン剤	5	1	20.0%	
タンパク同化ステロイド剤	6	0	0.0%	
副腎ホルモン剤	29	21	72.4%	
男性ホルモン剤	4	0	0.0%	
卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤	19	1	5.3%	
混合ホルモン剤	13	1	7.7%	
その他のホルモン剤(抗ホルモン剤を含む。)	23	0	0.0%	
化学療法剤	68	23	33.8%	
サルファ剤	4	0	0.0%	
抗結核剤	7	2	28.6%	
抗ハンセン病剤	4	1	25.0%	
合成抗菌剤	19	2	10.5%	
抗ウイルス剤	26	13	50.0%	
その他の化学療法剤	8	5	62.5%	
腫瘍用薬	75	22	29.3%	
アルキル化剤	10	2	20.0%	
代謝拮抗剤	14	3	21.4%	
抗腫瘍性抗生物質製剤	13	1	7.7%	
抗腫瘍性植物成分製剤	9	8	88.9%	
その他の腫瘍用薬	29	8	27.6%	

Fig. 5 添付文書中に記載されているCYP分子種(薬効群別)

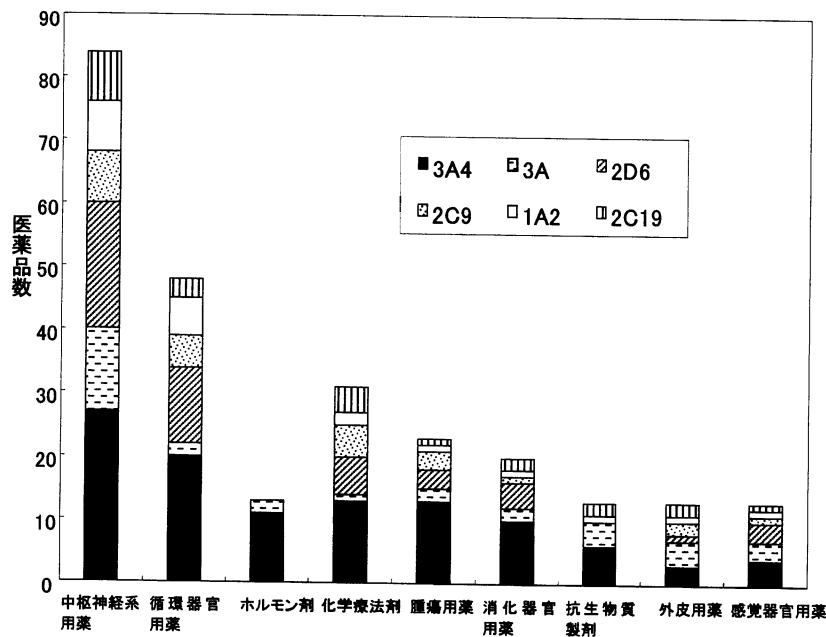


Fig. 6 添付文書中のCYPに関する記載の推移

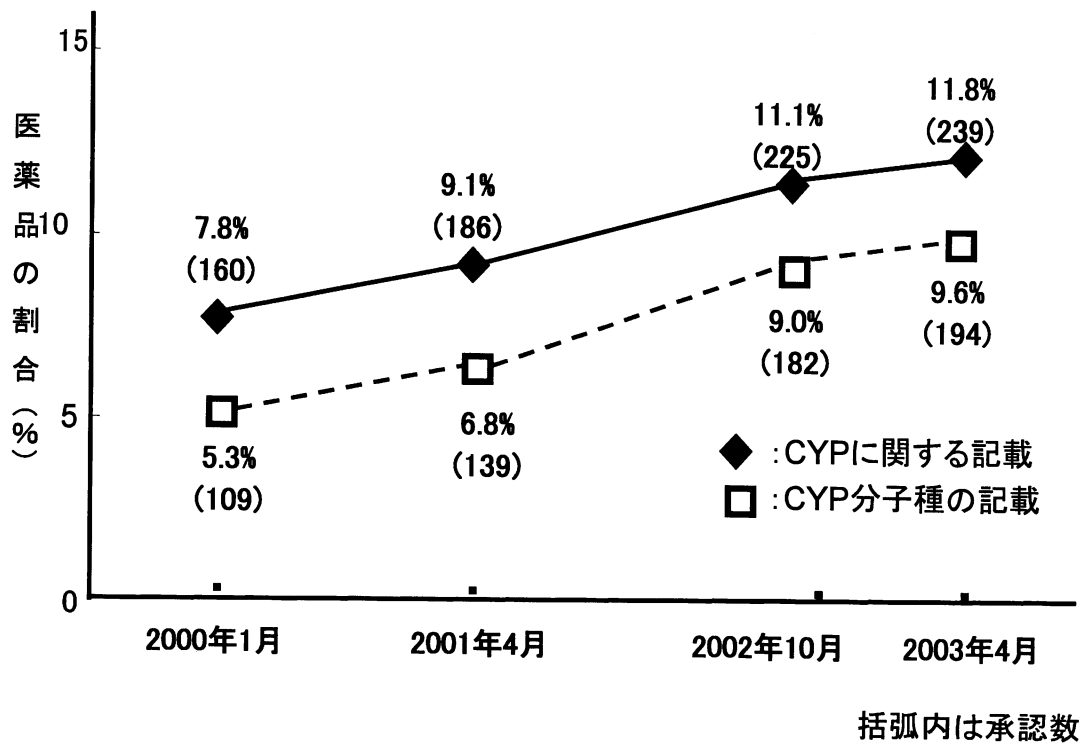


Fig. 7 添付文書中に主なCYP分子種の記載がある医薬品数の年次別推移

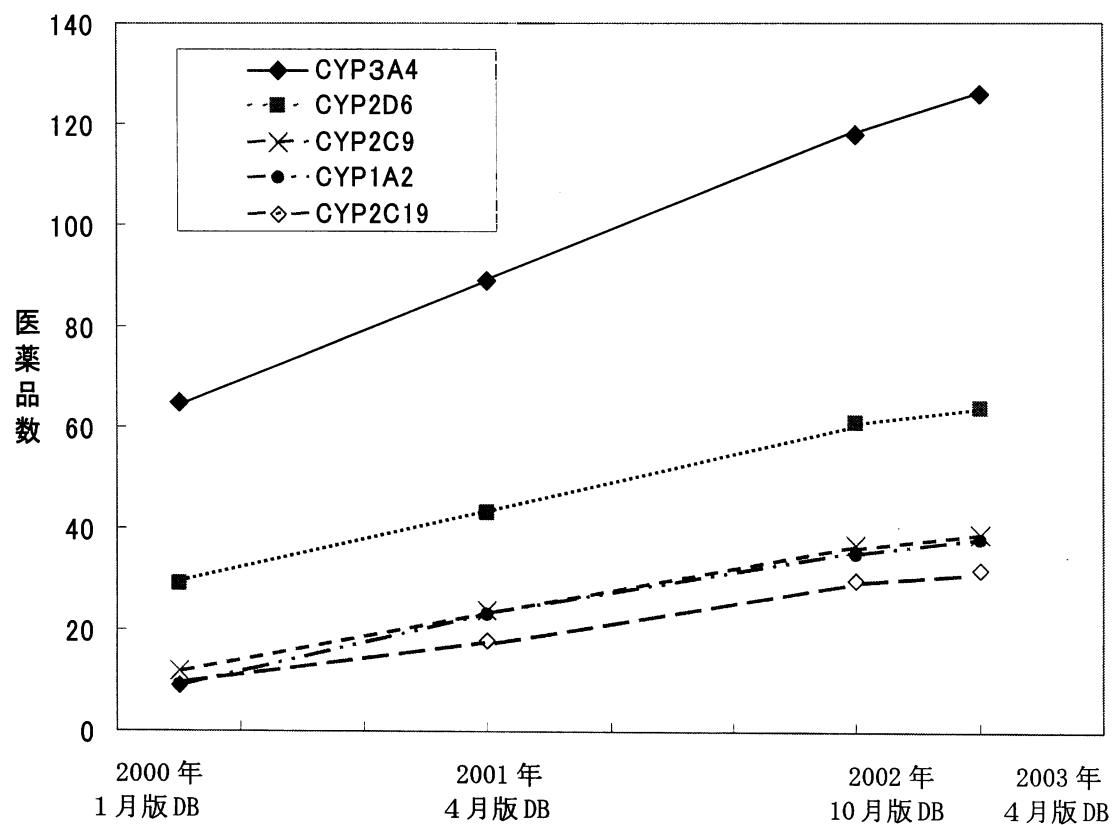


Fig. 8 医薬品の承認取得年と添付文書中のCYPに関する記載との関連性

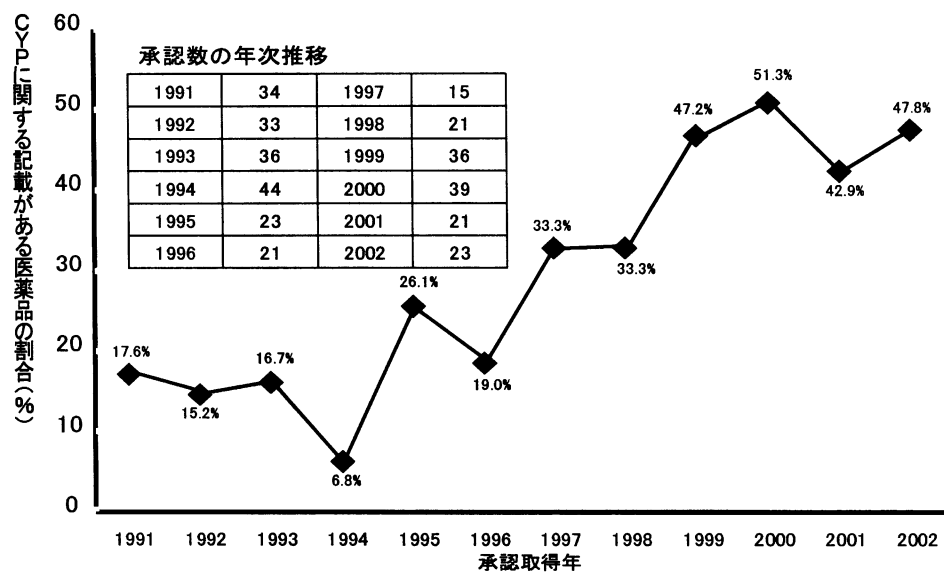


Fig. 9 承認申請時のCYP特定試験の実施率

